

Valine-containing pseudopeptides with antiviral activity

Patent Number: [US5633231](#)

Publication date: 1997-05-27

Inventor(s): REEF SCHLAEGER JUERGEN (DE); HAEBICH DIETER (DE); HANSEN JUTTA (DE); NEUMANN RAINER (DE); PAESSENS ARNOLD (DE); STREISSE GERT (DE); SCHULZE THOMAS J (DE)

Applicant(s): BAYER AG (DE)

Requested Patent: [EP0646598](#)

Application Number: US19940301506 19940907

Priority Number (s): DE19934331135 19930914

IPC Classification: C07D241/04; C07D211/06

EC Classification: [C07D215/48](#), [C07K5/06B1](#), [C07K5/08H2](#), [C07D209/42](#), [C07D213/30D3](#), [C07D213/56](#), [C07D213/70D](#),
[C07D215/14](#), [C07D241/24B](#), [C07D241/46](#), [C07D249/06](#)

Equivalents: CA2131759, [DE4331135](#), [JP7089988](#)

Abstract

The present invention relates to valine-containing, substituted pseudopeptides of the general formula (I)  (I) in which the substituents have the meaning given in the description, to processes for their preparation, and to their use as anti-viral agents, in particular against cytomegaloviruses.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 646 598 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **94113568.3**

⑮ Int. Cl.⁶: **C07K 5/068, A61K 38/02**

⑭ Anmeldetag: **31.08.94**

⑯ Priorität: **14.09.93 DE 4331135**

D-51065 Köln (DE)

Erfinder: **Reefschiäger, Jürgen, Dr.**

Kranichweg 14

D-42111 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Hansen, Jutta, Dr.**

Pahlkestrasse 98

D-42115 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Neumann, Rainer, Dr.**

Olefstrasse 11

D-50937 Köln (DE)

Erfinder: **Streissle, Gert, Dr.**

Gellertweg 22

D-42115 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Paessens, Arnold, Dr.**

Stresemannstrasse 51

D-42781 Haan (DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.04.95 Patentblatt 95/14

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

⑰ Anmelder: **BAYER AG**

D-51368 Leverkusen (DE)

⑰ Erfinder: **Häblich, Dieter, Dr.**

Krummacherstrasse 82

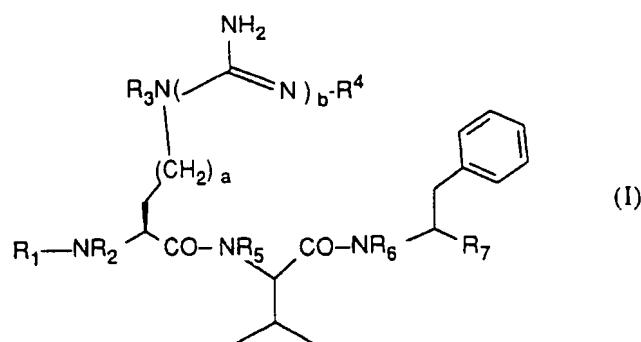
D-42115 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Schulze, Thomas-J., Dr.**

Jakob-Böhme-Strasse 11

⑯ Neue antiviral wirksame valinhaltige Pseudopeptide.

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft valinhaltige-substituierte Pseudopeptide der allgemeinen Formel (I)



EP 0 646 598 A1

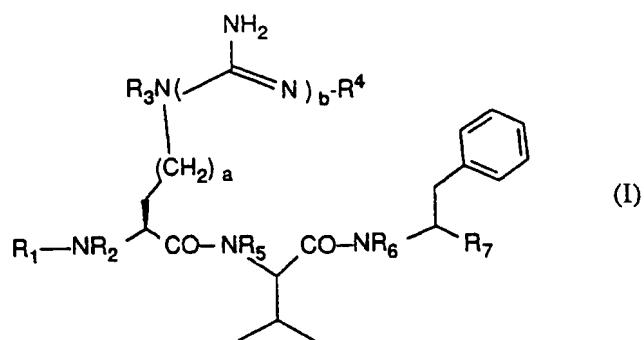
in welcher
die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie
ihre Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue antiviral wirksame valinhaltige Pseudopeptide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

Aus den Publikationen J. Antibiot. 44, 1019 (1991), FEBS Letters 3, 253 (1993) sowie in der Patentanmeldung WO 92/22570 werden Peptidaldehyde als Inhibitoren der HIV-Protease bzw. von Picomavirus-Proteasen beschrieben. Des Weiteren wurden Peptidaldehyde als Inhibitoren von Serinproteasen beschrieben [US 5 153 176; EP 516 877].

Als Verbindungsklassen mit anti-Cytomegalievirusaktivität sind verschiedene Nucleosid- und Nucleotidanaloga, Anthrachinon-Derivate, Cobalt-Komplexe, Macrolide und Acylpeptide [EP 488 041] bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue antiviral wirksame valinhaltigesubstituierte Pseudopeptide der allgemeinen Formel (I)



25 in welcher

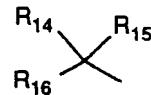
a für eine Zahl 2 oder 3 steht,
b für eine Zahl 0 oder 1 steht,

30 R^1 für Wasserstoff oder für eine Aminoschutzgruppe steht, oder für einen Rest der Formel $\text{R}^8-\text{NR}^9-\text{CO}-$, $\text{R}^{10}-(\text{CH}_2)_c-\text{CO}-$, $\text{R}^{11}-(\text{CH}_2)_d-\text{O}-\text{CO}$ oder für einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$ steht,
worin

35 R^8 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Cyano, Hydroxy, Halogen, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ substituiert ist,
worin

45 R^{13} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind,
oder

50 R^8 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Amino, Halogen, Hydroxy, Cyano, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxycarbonyl, Alkoxy carbonyl oder mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
einen Aminosäurerest der Formel



5

bedeutet,
worin

10 R^{14} und R^{15}
 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring bilden, oder

15 R^{14} Wasserstoff oder Methyl bedeutet und
 R^{15} Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{17}R^{18}$ oder $R^{19}-OC-$ substituiert ist,

20 R^{17} und R^{18} worin unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und
 R^{19} Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ bedeutet,

25 R^{16} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
 R^{16} Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet, oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ substituiert ist,

30 R^{17} und R^{18} worin die oben angegebene Bedeutung haben,
 R^{17} oder das Alkyl gegebenenfalls durch einen 5- bis 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

35 R^8 oder
 R^8 einen Rest der Formel



45 bedeutet,
worin

50 L Phenyl oder Pyridyl bedeutet
 R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

55 R^{10} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Aryloxy oder Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Indolyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeutet, wobei die Cyclen bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy,

5 Cyano, Hydroxy, Halogen, Amino, Nitro, Methylamino, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

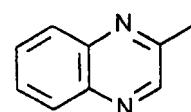
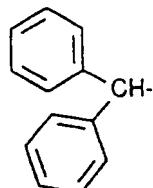
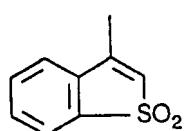
oder Aryl gegebenenfalls auch durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann,

oder

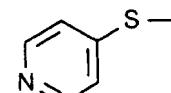
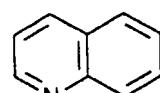
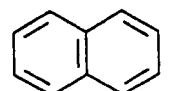
10 einen Rest der Formel

10

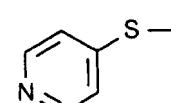
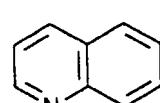
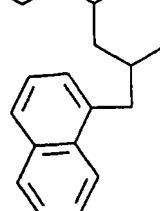
15



20



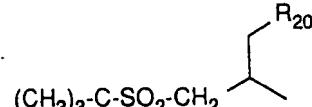
25



30



oder



35

L' bedeutet,

worin

die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

40 **R²⁰**

Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

45 **c**

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

d

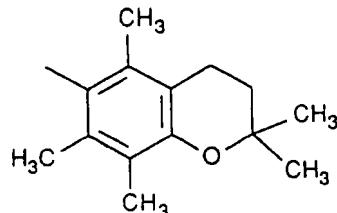
die oben angegebene Bedeutung von R¹¹ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹¹

Methyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen Rest der Formel

45 **R¹²**

50



55

R², R³, R⁵ und R⁶ bedeutet,
 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Aminoschutzgruppe stehen,
 R⁴ für Wasserstoff, für Nitro, für eine Aminoschutzgruppe oder für einen Rest der
 Formel -SO₂-R²¹ steht,
 5 worin
 R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder verschie-
 den ist,
 R⁷ für Formyl oder Carboxy steht oder
 10 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen
 steht, oder
 für einen Rest der Formel -CH₂-OR²² oder -CH(OR²³)₂ steht,
 worin
 R²² und R²³ 15 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten,

und deren Salze,
 mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R⁵ für Wasserstoff steht, R¹ nicht den
 Rest der Formel R⁸-NH-CO- bedeuten darf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze
 20 vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen und anorganischen Basen oder Säuren
 genannt.

Zu den Säuren, die addiert werden können, gehören vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B.
 die Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure und die Bromwasserstoffsäure, insbesondere die Fluor-
 und Chlorwasserstoffsäure, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, mono- und bifunktionelle
 25 Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Oxalsäure, Glu-
 consäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salizylsäure, Sorbinsäure und Milchsä-
 ure sowie Sulfonsäuren, wie z.B. p-Toluolsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure oder Camphersulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemä-
 ßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B.
 30 Natrium-, Kalium-, Magnesium oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoni-
 ak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin,
 Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Hydroxyschutzgruppen im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine
 Schutzgruppe aus der Reihe: tert.Butoxydiphenylsilyl, Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.Butyl-
 35 dimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl, Triphenylsilyl, Trimethylsilyl ethoxycarbonyl, Benzyl, Benzyloxycarbo-
 nyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert. Butyloxycarbo-
 nyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-
 Trichloethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methylthiomethyl, Methoxy-
 40 ethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Benzoyl, 4-Methyl-
 benzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl,
 Benzoyl, Benzyl oder Methylbenzyl.

Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten
 Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzy-
 loxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-
 45 Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Pro-
 poxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbo-
 nyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbo-
 nyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichloethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-
 50 tertbutoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl, Fluoren-9-methox-
 ycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Tri-
 chloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzy-
 loxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl.

Heterocyclicus steht im allgemeinen für eine 5- bis 7-gliedrigen, bevorzugt 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten
 55 oder ungesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome
 enthalten kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige Ringe mit einem Sauerstoff-, Schwefel- und/oder bis zu 3
 Stickstoffatomen. Besonders bevorzugt werden genannt: Pyrrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl,
 Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrazolyl oder

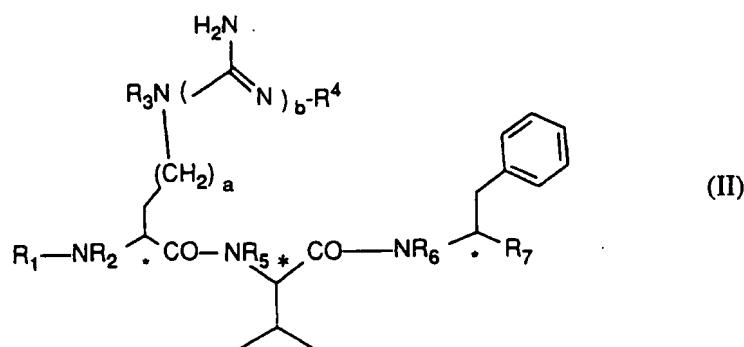
Morpholinyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen, wie der Verbindung der allgemeinen Formel (II)

5

10

15



20 zeigt, mindestens 3 asymmetrische Kohlenstoffatome (*). Sie können unabhängig voneinander in der D- oder L-Form, und R- oder S-Konfiguration vorliegen. Die Erfindung umfaßt die optischen Antipoden ebenso wie die Isomerengemische oder Racemate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren, beispielsweise entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und 25 Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, beziehungsweise als Diastereomerengemisch vorliegen. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden, Racemformen, Diastereomerengemische sowie die reinen Isomeren. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die Trennung in die stereoisomer einheitlichen Verbindungen erfolgt beispielsweise über eine chromatographische Racematspaltung von diastereomeren Estern und Amiden oder an optisch aktiven Phasen. Außerdem ist eine Kristallisation von diastereomeren Salzen möglich.

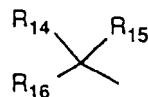
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

35	a	für eine Zahl 2 oder 3 steht,
	b	für eine Zahl 0 oder 1 steht,
	R ¹	für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) steht, oder
		für einen Rest der Formel R ⁸ -NR ⁹ -CO-, R ¹⁰ (CH ₂) _c -CO-, R ¹¹ -(CH ₂) _d -O-CO oder für einen Rest der Formel -SO ₂ -R ¹² steht,
40	R ⁸	worin
		Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Cyano, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO ₂ R ¹³ substituiert ist,
45		worin
	R ¹³	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind,
		oder
55	R ⁸	Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5

Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder einen Aminosäurerest der Formel

5



10

bedeutet,

worin

R¹⁴ und R¹⁵

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder gemeinsam einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,

15

R¹⁴

oder Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

R¹⁵

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁷R¹⁸ oder R¹⁹-OC- substituiert ist,

worin

R¹⁷ und R¹⁸

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

25

und

R¹⁹

Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ bedeutet,

30

oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ substituiert ist,

worin

R¹⁷ und R¹⁸

die oben angegebene Bedeutung haben,

35

oder das Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R¹⁶

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet,

R⁸

einen Rest der Formel

45



50

bedeutet,

worin

L

Phenyl oder Pyridyl bedeutet

R⁹

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) bedeutet,

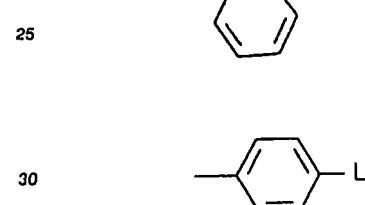
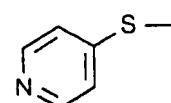
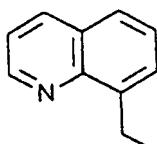
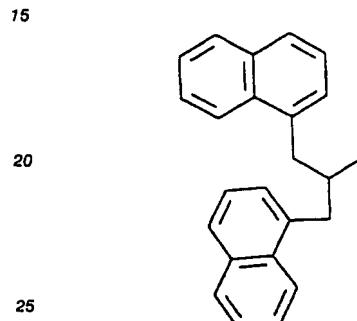
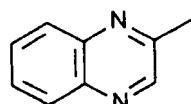
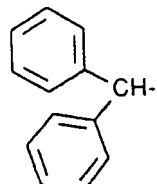
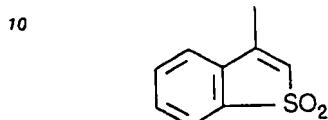
55 R¹⁰

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, Phenoxy, Phenyl, Naphthyl, Indolyl, Chinolyl, Chinosalinyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazolyl oder Imidazolyl bedeutet, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Cyano,

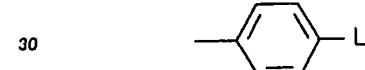
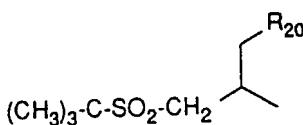
5 Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder Phenyl gegebenenfalls durch Pyridyl oder Triazolyl substituiert ist, wobei diese wiederum durch Phenyl substituiert sein können,

oder

R¹⁰ einen Rest der Formel



oder



36 L' bedeutet,
worin
die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²⁰ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

C eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

40 d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹² Methyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen Rest der Formel



55

R², R³, R⁵ und R⁶ bedeutet,
gleich oder verschieden sind und Boc, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyloxycar-

bonyl oder tert.Butyl bedeuten,
 R⁴ für Wasserstoff, Nitro, Benzyloxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl oder für einen Rest der Formel -SO₂R²¹ steht,
 worin

5 R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R⁷ für Formyl oder Carboxy steht oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

10 R²² und R²³ für einen Rest der Formel -CH₂-OR²² oder -CH(OR²³)₂ steht,
 worin
 R²² und R²³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder Benzyl bedeuten,
 und deren Salze,

15 mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R⁵ für Wasserstoff steht, R¹ nicht den Rest der Formel R⁸-NH-CO- bedeuten darf.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 in welcher

a für eine Zahl 2 oder 3 steht,
 20 b für eine Zahl 0 oder 1 steht,
 R¹ für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht, oder
 für einen Rest der Formel R⁸-NR⁹-CO-, R¹⁰-(CH₂)_c-CO-, R¹¹-(CH₂)_d-O-CO oder für einen Rest der Formel -SO₂-R¹² stehen,
 worin

25 R⁸ Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ substituiert ist,
 worin

30 R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
 oder

R⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxycarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

35 einen Aminosäurerest der Formel

40 R¹⁴ R¹⁵
 X
 R¹⁶

45 R¹⁴ und R¹⁵ bedeutet, worin
 R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder gemeinsam einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,
 oder

50 R¹⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet
 und

R¹⁵ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto,

55 R¹⁷ und R¹⁸ Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁷R¹⁸ oder R¹⁹-OC- substituiert ist,
 worin
 R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis

zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,
und
 R¹⁹
 Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ bedeutet,
 5 oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ substituiert ist,
worin
 10 R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
oder das Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, tert. Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl geschützt sind,
 R¹⁶
 15 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet,
 R⁸
 20 einen Rest der Formel

25

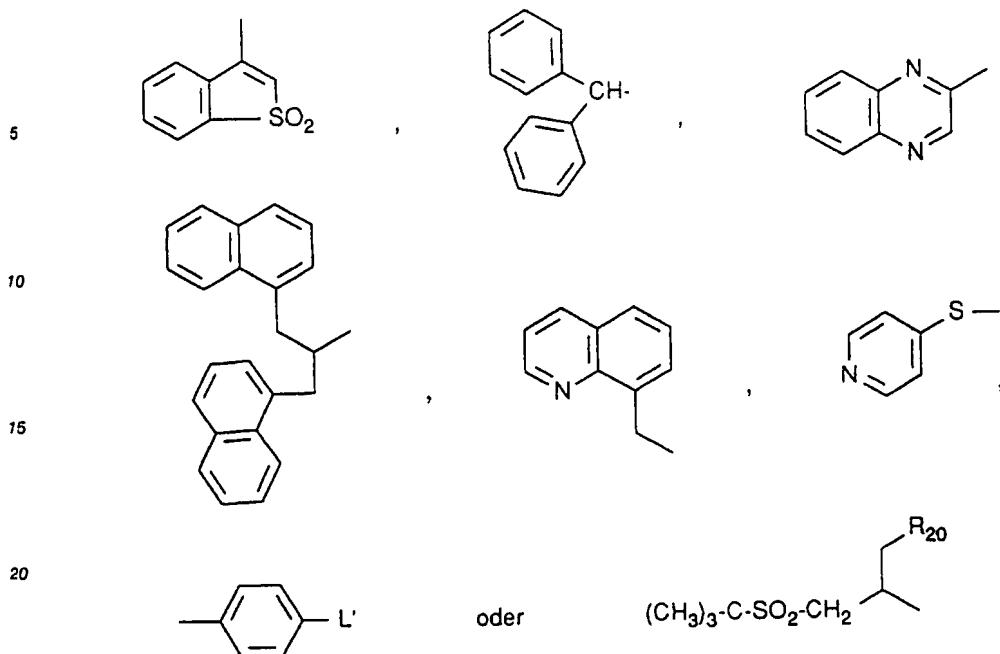


bedeutet,
worin
 L
 30 R⁹
 R¹⁰ Phenyl oder Pyridyl bedeutet
Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder tert.Butyl, bedeutet,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxy,
Phenyl, Naphthyl, Indolyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrazinyl,
Pyrimidyl, Triazolyl oder Imidazolyl bedeutet, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Fluor,
 35 Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
Phenyl gegebenenfalls durch Pyridyl oder Triazolyl substituiert ist, wobei diese wiederum durch Phenyl substituiert sein können,
 40 R¹⁰ oder
einen Rest der Formel

45

50

55



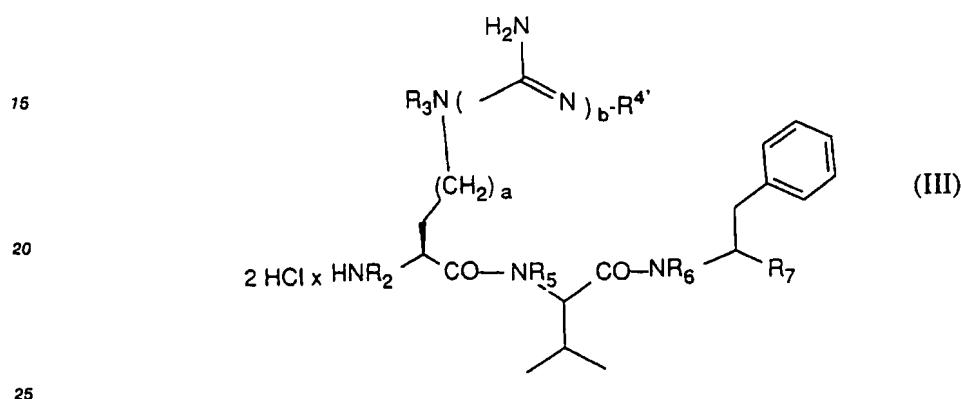
25 bedeutet,
worin
L' die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
R²⁰ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,
30 c eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
R¹² Methyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen Rest der Formel
35



45 bedeutet,
R², R³, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Boc, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyloxycarbonyl oder tert. Butyl bedeuten,
50 R⁴ für Wasserstoff, Nitro, Benzyloxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder für einen Rest der Formel -SO₂R²¹ steht,
worin
R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
55 R⁷ für Formyl oder Carboxy steht oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder
für einen Rest der Formel -CH₂-OR²² oder -CH(OR²³)₂ steht,

worin
 R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
 und deren Salze,
 5 mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R^5 für Wasserstoff steht, R^1 nicht den Rest der Formel $R^8\text{-NH-CO-}$ bedeuten darf.
 Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

10



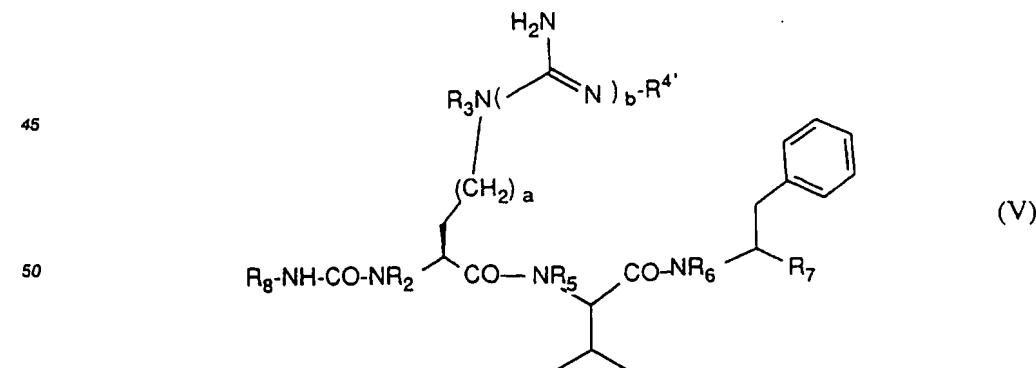
in welcher
 a, b, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,
 und
 30 R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^4 hat, aber nicht für Wasserstoff steht,

[A] im Fall, daß R^1 für den Rest der Formel $R^8\text{-NR}^9\text{-CO-}$ steht, zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

35 $R^8\text{-N=C=O}$ (IV)

in welcher
 R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,
 in inerten Lösungsmitteln, in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

40



in welcher
 a, b, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
 überführt,

oder

[B] im Fall, daß $R^1 \neq R^8$ -NH-CO- Verbindungen der allgemeinen Formel (III) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) oder (VII)

5 V-CO-W (VI) oder X-SO₂-R¹² (VII)

in welcher

R¹² die oben angegebene Bedeutung hat,
V den oben aufgeführten Bedeutungsumfang der Reste R¹⁰-(CH₂)_c oder R¹¹-(CH₂)_d-O

10 umfaßt und
W und X gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder einen typischen carbonsäureaktivierenden Rest, wie beispielsweise Chlor, bedeuten,

nach denen, in der Peptidchemie üblichen Methoden, in inerten organischen Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes umsetzt,

15 und im Fall, daß R², R³, R⁵, R⁶ und R⁹ ≠ H gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden anschließt,

und im Fall, R⁷ = CH₂-OH, die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) (R⁷ = COOCH₃) nach üblichen Methoden, vorzugsweise aber mit Natriumborhydrid umsetzt,

und im Fall, R⁷ = CHO, die Verbindungen der allgemeinen Formel (V), ausgehend von der Hydroxymethylverbindung (R⁷ = CH₂-OH) einer Oxidation unterzieht,

20 in Abhängigkeit des Restes R⁴, beispielsweise mit Fluorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure zu R⁴ = H umsetzt,

und im Fall einer Aminoschutzgruppe (R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶) diese nach denen in der Peptidchemie üblichen Methoden abspaltet,

25 und im Fall der Säuren die Ester verseift.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden (Schema 1 - 3):

30

35

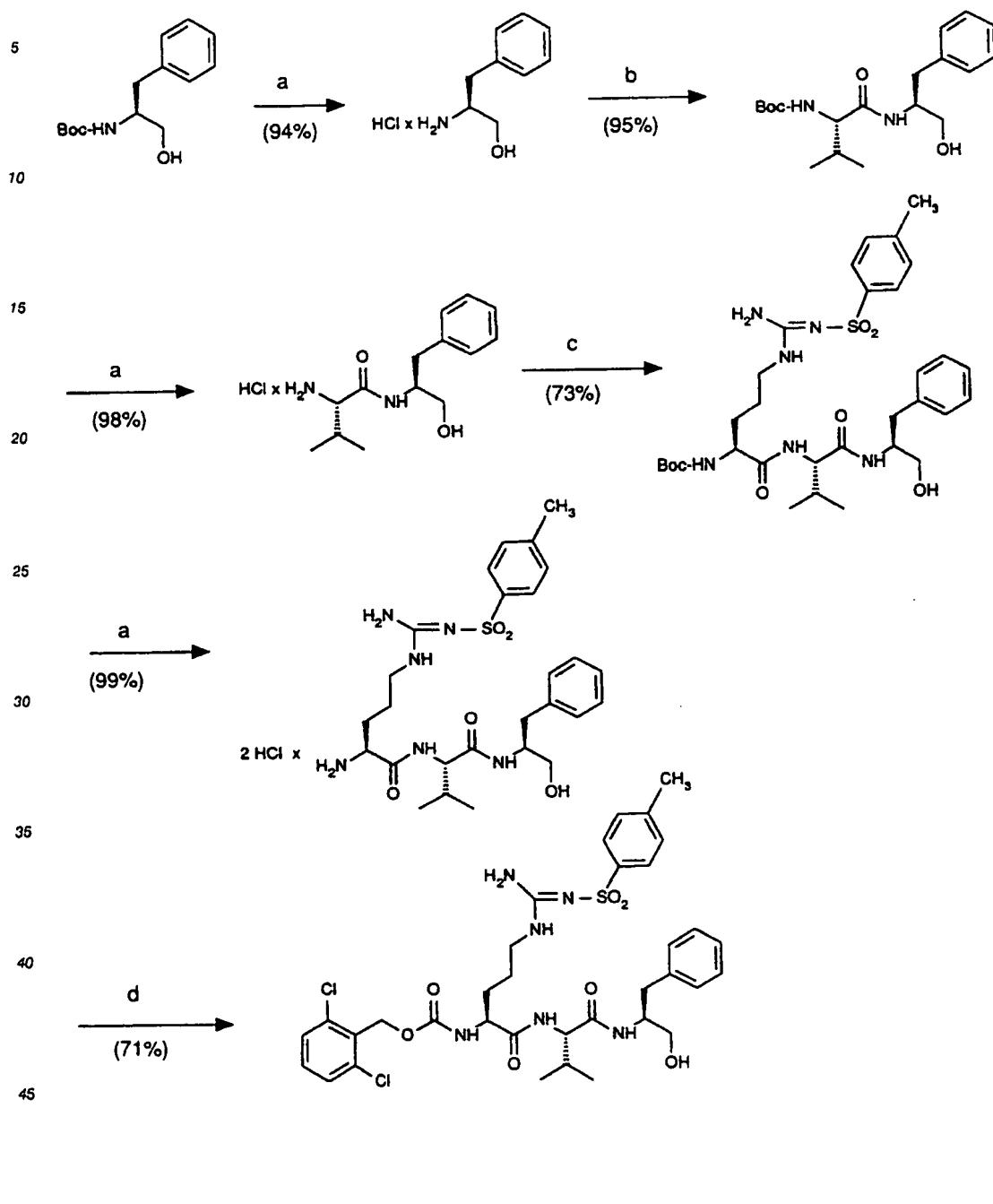
40

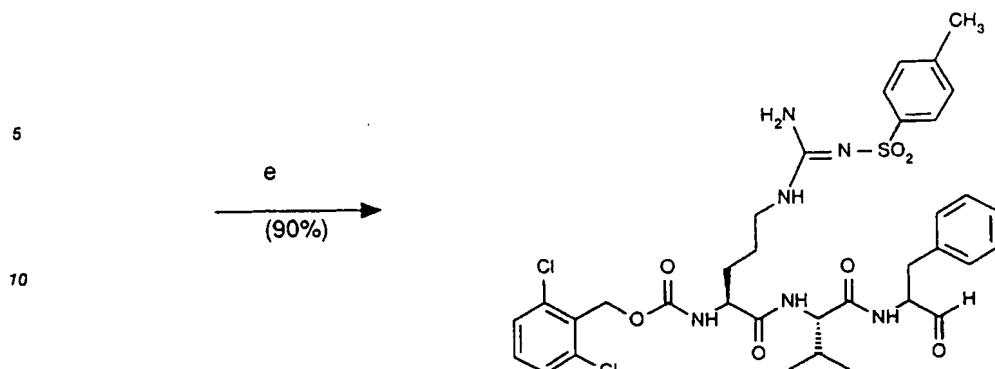
45

50

55

Schema 1:



Reagenzien:

a) 4 N HCl in Dioxan; 30 min. Raumtemperatur
 20 b) Boc-Gly(t-Bu)-OH, HOBT, DCC, CH₂Cl₂; 2 h Raumtemperatur
 c)Boc-Arg (Tos)-OH, HOBT, DCC, CH₂Cl₂/DMF; 1 h Raumtemperatur
 d)2,6-Cl-C₆H₄-CH₂OOCOCl, Dioxan, Wasser, pH 9-10, 2 h Raumtemperatur
 e) PyridineSO₃, NEt₃, DMSO, 1 h Raumtemperatur

25

30

35

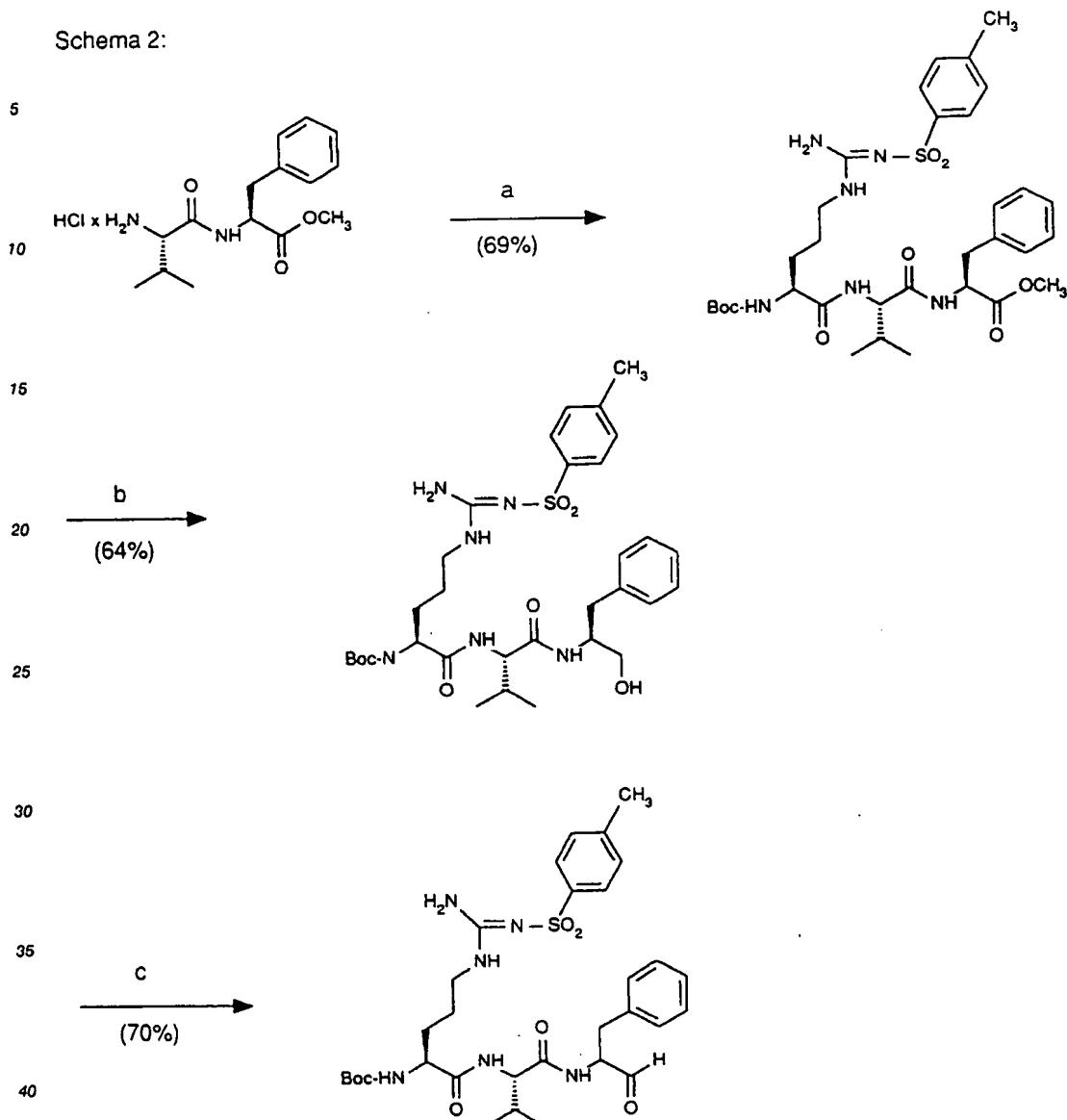
40

45

50

55

Schema 2:



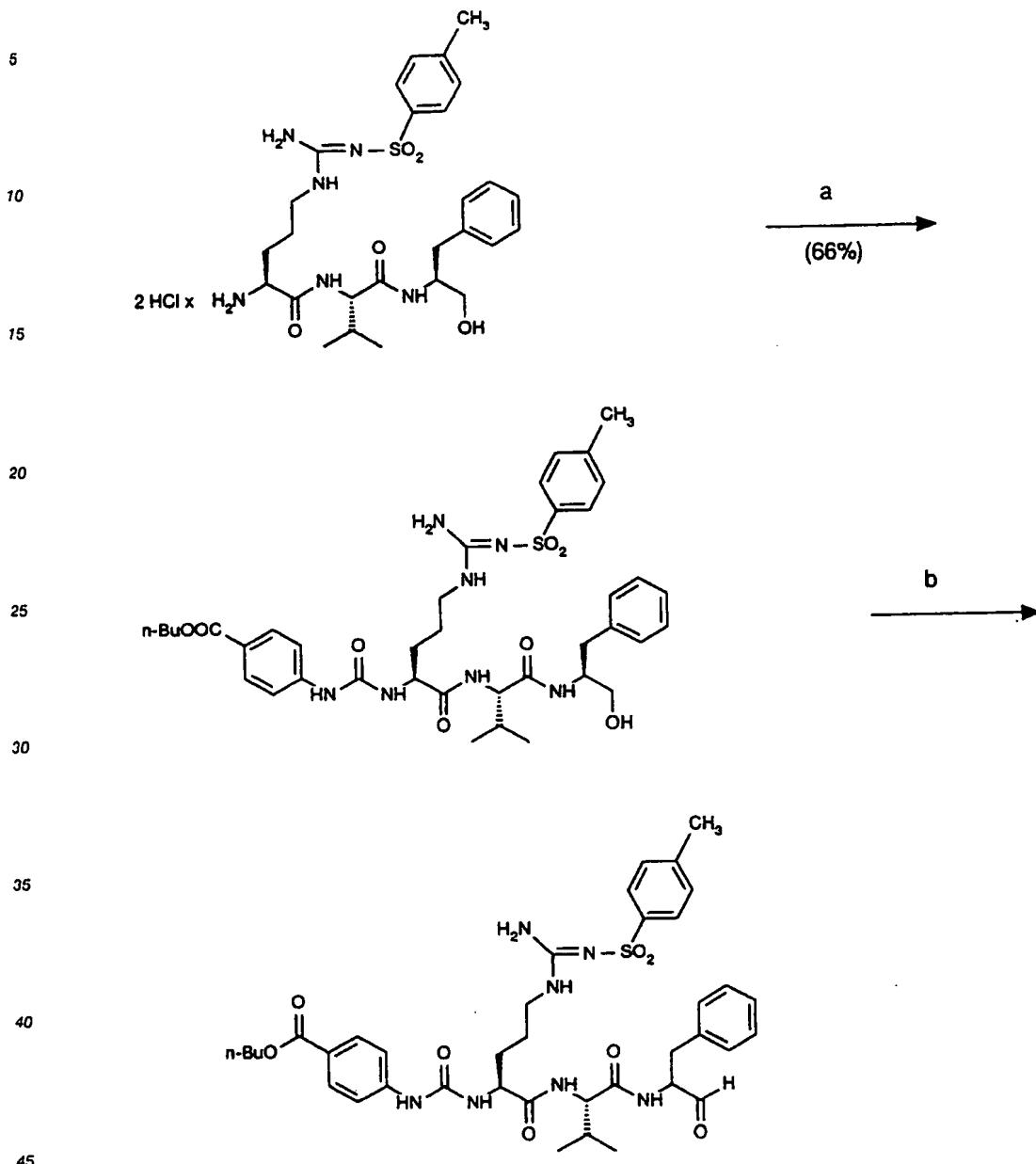
45 Reagentien:

- a) Boc-Arg(Tos)-OH, HOBT, DCC, CH₂Cl₂, DMF, 1 h Raumtemperatur
- b) NaBH₄, LiI, THF, MeOH, 5 h 40 °C
- c) Pyr x SO₃, NEt₃, DMSO, 1 h Raumtemperatur

50

55

Schema 3:



Reagentien:

50 a) n-BuOCO-C₆H₄-NCO, NEt₃, CH₂Cl₂; 30 min Raumtemperatur
 b) Pyr x SO₃, NEt₃, DMSO, 1 h Raumtemperatur

Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls auch mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Methylen-

chlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser.

Als Basen eignen sich organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine wie beispielsweise Triethylamin oder Heterocyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder N-Methylmorpholin. Bevorzugt sind Triethylamin und N-Methylmorpholin.

5 Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), (VI) und (VII) eingesetzt.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei 0 °C bis 10 °C und bei Normaldruck durchgeführt.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die Abspaltung der Tosylgruppe erfolgt im allgemeinen mit Fluorwasserstoffsäure (wasserfrei) in Gegenwart eines Scavengers, vorzugsweise p-Kresol oder mit Pyridiniumhydrofluorid [s. Matsuura et al., J.C.S. Chem. Comm. (1976), 451], in einem Temperaturbereich von -10 °C bis +30 °C, vorzugsweise bei 15 0 °C.

Als Hilfsstoffe für die jeweiligen Peptidkupplungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, die auch Basen sein können, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder 1-Hydroxybenzotriazol und als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt sind Dicyclohexylcarbodiimid, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol.

Die Verseifung der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit 30 Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden können.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat 35 oder Kalium- tert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt ist Wasser / Tetrahydrofuran.

40 Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 °C bis +100 °C, bevorzugt von 0 °C bis +40 °C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

45 Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base oder die Säure im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren erhält 50 man durch Behandeln der Salze mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden.

55 Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Etheren oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tiefkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt wird die Reduktion mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Diethylenglycoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Methanol und Tetrahydrofuran.

Als Katalysatoren können bei den Reduktionen auch Kalium- oder Lithiumjodid, bevorzugt Lithiumjodid eingesetzt werden.

Der Katalysator wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol des zu reduzierenden Esters eingesetzt.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 °C bis + 60 °C, vorzugsweise bei + 10 °C bis + 40 °C durchgeführt.

Die Oxidation von Alkoholgruppen zu den entsprechenden Aldehyden erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Basen mit Oxidationsmitteln, wie beispielsweise Kaliumpermanganat, Brom, Jones-Reagenz, Pyridinium-dichromat, Pyridinium-chlorochromat, Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex oder mit Chlorlauge und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) [Org. Synth. 69, 212 (1990)] oder Oxalylchlorid [Swern-Oxidation (ClCOCOCl / DMSO / CH₂Cl₂ / NEt₃) z.B. nach R.E. Ireland et al., J. Org. Chem. 50, 2199 (1985)]. Bevorzugt erfolgt die Oxidation mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triethylamin.

Die Oxidation erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 °C bis + 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0 °C bis + 150 °C, vorzugsweise bei + 20 °C bis + 100 °C bei Normaldruck durchgeführt.

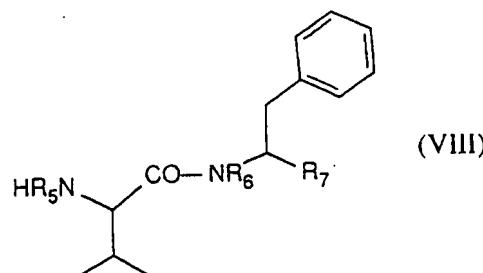
Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich ebenfalls übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Bei der Alkylierung kann auch Natriumhydrid als Base eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind größtenteils neu und können dann nach denen in der Peptid-Chemie üblichen Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

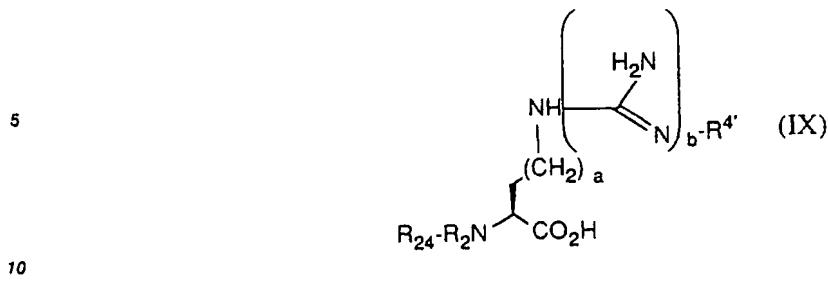
40

45

50



in welcher
R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit den Aminosäurederivaten der Formel (IX)



in welcher

a, b, R² und R^{4'} die oben angegebene Bedeutung haben
und

15 R²⁴ für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), tert.Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht,
in einem der oben angegebenen Lösemittel, vorzugsweise Methylenchlorid, in Anwesenheit eines Hilfsstof-
fes und/oder Base, vorzugsweise HOBT und Dicyclohexylcarbodiimid, umsetzt
und anschließend, ebenfalls nach üblichen Methoden, die Aminoschutzgruppe abspaltet und zwar vorzugs-
weise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

20 Alle Verfahrensschritte erfolgen bei Normaldruck und in einem Temperaturbereich von 0 °C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VIII) und (IX) sind größtenteils bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden [vgl. J. Chem. Res., Synop., (2), 62-63; DE 36 04 510].

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind ebenfalls bekannt [vgl. US 4 929 736].

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (VII) sind bekannt.

Die Verbindungen zeigen eine antivrale Wirkung gegenüber Retroviren und Vertretern der Gruppe der Herpetoviridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Die Anti-HCMV-Wirkung wurde in einem Screening-Testsystem in 96-Well-Mikrotiterplatten unter Zuhil-
fenahme von humanen embryonalen Lungenfibroblasten (HELF)-Zellkulturen bestimmt. Der Einfluß der Substanzen auf die Ausbreitung des cytopathogenen Effektes wurde im Vergleich zu der Referenzsubstanz Ganciclovir (Cymevene®-Natrium), einem klinisch zugelassenen anti-HCMV-Chemotherapeutikum, bestimmt.

Die in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelösten Substanzen (50 mM) werden auf Mikrotiterplatten (96-Well) in Endkonzentrationen von 1000 - 0,00048 µM (micromolar) in Doppelbestimmungen (4 Substanzen/Plate) untersucht. Toxische und cytostatische Substanzwirkungen werden dabei miterfaßt. Nach den entsprechenden Substanzverdünnungen (1:2) auf der Mikrotiterplatte wird eine Suspension von 50 - 100 HCMV-infizierten HELF-Zellen und 3 x 10⁴ nichtinfizierten HELF-Zellen in Eagle's MEM (Minimal Essential Medium) mit 10% fötalem Kälberserum in jedes Näßchen gegeben, und die Platten bei 37 °C in einem CO₂-Brutschrank über 6 Tage inkubiert. Nach dieser Zeit ist der Zellrasen in den substanzfreien Viruskontrollen, ausgehend von 50 - 100 infektiösen Zentren, durch den cytopathogenen Effekt (CPE) des HCMV völlig zerstört (100% CPE). Nach einer Anfärbung mit Neutralrot und Fixierung mit Formalin / Methanol werden die Platten mit Hilfe eines Projektions-Mikroskopes (Plaque-Viewer) ausgewertet. Die Ergebnisse sind für einige Verbindungen in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

45

50

55

Tabelle: Anti-HCMV (Davis)-Aktivität und antizelluläre Wirkung

5	Bsp.-Nr.	CIC ₅₀ (μ M) ¹⁾ (HELF)	IC ₅₀ (μ M) ²⁾ HCMV	SI ³⁾
10	46	0,78	0,03	25
	48	0,21	0,027	8
	50	28	7,8	4
	52	19,5	0,15	130
	53	2,9	0,013	223
	54	3,3	0,081	40
	55	16,9	0,092	184
	56	5,2	0,043	121
	57	9,8	0,051	192
	58	67,7	0,45	150
15	59	3,4	0,023	148
	61	0,52	0,0011	470
	63	5,52	0,028	197
	66	4,38	0,041	107
	67	0,77	0,0064	120
20	Cymevene ^R -Na	125	2-4	32-64
25				

30 1) CIC₅₀ = Höchste Konzentration, die keine offensichtliche antizelluläre Wirkung zeigt.

35 2) IC₅₀ = Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung, die eine 50%ige Hemmung des CPE bewirkt.

3) SI = $\frac{\text{CIC}_{50}}{\text{IC}_{50}}$ = Selektivitätsindex

40 Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen, die Vermehrung des HCMV in HELF-Zellen in z.T. 10-50fach niedrigeren Konzentrationen als Cymevene^R-Natrium hemmen und einen mehrfach höheren Selektivitätsindex aufweisen.

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen durch das humane Cytomegalievirus dar. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 2) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern.

50 Darüberhinaus wurde überraschend gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine Wirkung gegen Retroviren besitzen. Dies wird mit einem HIV-spezifischen Protease-Enzymtest belegt.

55 Die Ergebnisse der unten aufgeführten Beispiele wurden nach dem in der folgenden Literaturangabe [vgl. Hansen, J., Billich, S., Schulze, T., Sukrow, S. and Mölling, K. (1988), EMBO Journal, Vol. 7, No. 6, pp. 1785 - 1791] beschriebenen HIV-Testsystem ermittelt: Gereinigte HIV-Protease wurde mit synthetischem Peptid, das eine Schnittstelle im Gag-Precursor-Protein imitiert und eine in vivo-Spaltstelle der HIV-Protease

darstellt. inkubiert. Die entstandenen Spaltprodukte des synthetischen Peptids wurden über Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) analysiert. Die angegebenen IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Substanzkonzentration, die unter den oben aufgeführten Testbedingungen eine 50%ige Hemmung der Protease-Aktivität bewirkt.

5

Tabelle

		IC ₅₀ (RP-HPLC) (μ M)
	Bsp.-Nr.	HIV-1
10	22	18
	61	7,3
15	64	0,19
	66	0,22
	68	1,1
	69	30

Der neue Wirkstoff kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie
20 Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerer, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere
30 perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

40 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Als Enzyminhibitoren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen einsetzbar in allen Bereichen die
45 allgemein für Inhibitoren bekannt sind. Gemeint dabei ist zum Beispiel der Einsatz als Affinitätslabel für die Affinitätschromatographie bei der Reinigung von Proteasen. Sie können aber auch als Hilfsmittel dienen für die Aufklärung von Reaktionsmechanismen der Enzyme sowie zur Verbesserung der Spezifität von diagnostischen Verfahren.

50 Anhand zum experimentellen Teil

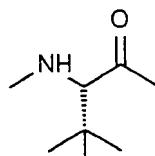
I. Aminosäuren

Im allgemeinen erfolgt die Bezeichnung der Konfiguration durch das Vorausstellen eines L bzw. D vor
55 der Aminosäureabkürzung, im Fall des Racemats durch ein D,L-, wobei zur Vereinfachung bei L-Aminosäuren die Konfigurationsbezeichnung unterbleiben kann und dann nur im Fall der D-Form bzw. des D,L-Gemisches eine explizite Bezeichnung erfolgt.

Ala L-Alanin

Arg	L-Arginin
Ile	L-Isoleucin
Leu	L-Leucin
Phe	L-Phenylalanin
5 Val	L-Valin
Gly	Glycin
Orn	L-Ornithin
Lys	L-Lysin
-Gly(t-Bu)-	

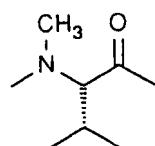
10



15

-NCH₃-Val-

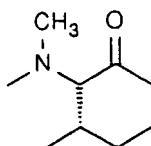
20



25

-NCH₃-Ile-

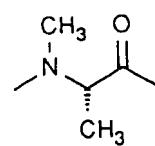
30



35

-NCH₃-Ala-

40



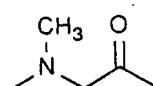
45

-NCH₃-Gly-

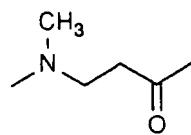
50

-βAla-

55

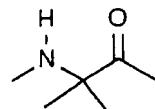


EP 0 646 598 A1



-Aib-

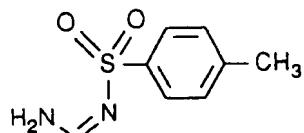
10



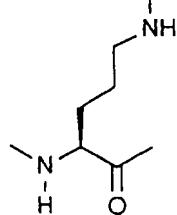
15

-Arg(Tos)-

20



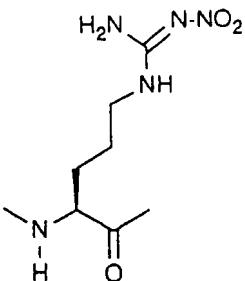
25



30

35 -Arg(NO₂)-

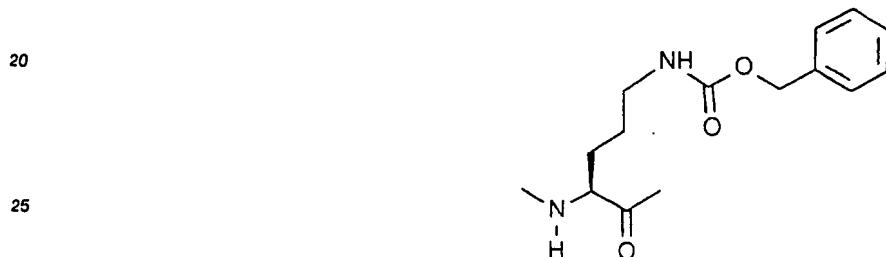
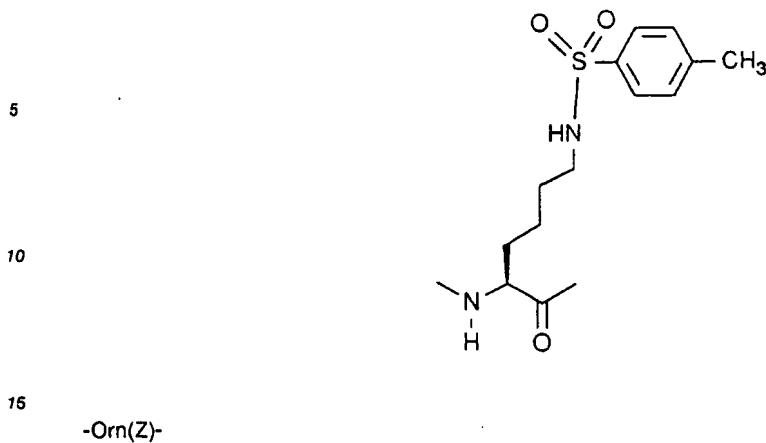
40



45

50 -Lys(Tos)-

55



30

II. Abkürzungen

Z	Benzoyloxycarbonyl
Boc	tert. Butyloxycarbonyl
CMCT	1-Cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl)-carbodiimidmetho-p-toluolsulfonat
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
Ph	Phenyl
40 THF	Tetrahydrofuran
DMSO	Dimethylsulfoxid
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl

III. Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie

45 I: Dichlormethan:Methanol
 II: Toluol:Ethylacetat
 III: Acetonitril:Wasser

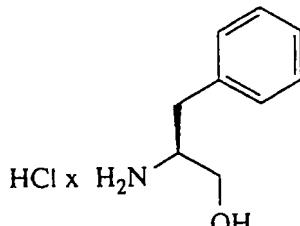
50

55

AusgangsverbindungenBeispiel I

5 (2S)-2-Amino-3-phenyl-propan-1-ol Hydrochlorid

10



15

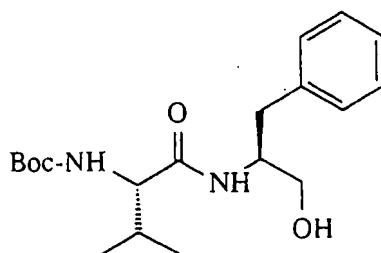
Eine Lösung von 20,10 g (80,00 mmol) (S)-2-(tert.Butoxycarbonylamino-1-phenyl-propan-1-ol [J. Med. Chem. 33, 2707 (1990)] in 200 ml einer 4 N Lösung gasförmigen Chlorwasserstoffs in wasserfreiem Dioxan wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man 60 ml Toluol zu und engt im Vakuum ein. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt, dann wird der Rückstand mit wenig Ether verrieben, abgesaugt und im Hochvakuum über KOH getrocknet. Man erhält 14,14 g (94% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 148-150 °C (Ether)
 25 $R_f = 0,25$ (Acetonitril : Wasser 9:1)
 MS (DCI, NH₃) m/z = 152 (M + H)⁺
 IR (KBr) 3357, 2928, 1571, 1495, 1456, 1026, 738, 708 cm⁻¹
 $[\alpha]^{20}_D = -4,2^\circ$ (c = 2,94, CH₃OH)
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 2,95 (d, 2H, J = 7,5 Hz, CH₂); 3,50 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 7,30 (m, 5H, Ph).
 C₉H₁₃NO x HCl (187,67)

Beispiel II

35 (2S)-2-[N-(tert.Butoxycarbonyl)-5-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol

40



45

Eine auf 0 °C gekühlte, gerührte Lösung von 18,01 g (82,90 mmol) N-(tert.Butoxycarbonyl)-L-valin und 50 12,69 g (82,90 mmol) HOBT in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 16,32 g (79,10 mmol) DCC versetzt und 5 min gerührt. Danach wird eine Lösung von 14,14 g (75,40 mmol) der Verbindung aus Beispiel I und 20,73 g (188,50 mmol) N-Methylmorpholin in 300 ml Dichlormethan zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung darf 2 h bei Raumtemperatur röhren. Das Ende der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch festgestellt. Man trennt den entstandenen Harnstoff durch Filtration ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie an 450 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95:5). Man erhält 25,15 g (95% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.
 Schmp.: 143 °C

EP 0 646 598 A1

R_f = 0,29 (Dichlormethan : Methanol 95:5)

MS (FAB) m/z = 351 (M + H)⁺

IR (KBr) 3340, 2933, 1686, 1657, 1523, 1368, 1311, 1246, 1172, 1044, 698 cm⁻¹

[α]²⁰_D = -42,1° (c = 0,401, CH₃OH)

5 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 0,87 (t, J = 7 Hz, 6H [CH₃]₂CH); 1,44 (s, 9H, CH₃-C); 1,93 (m, 1H, [CH₃]-
CH); 2,74 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,92 (dd, J = 6 Hz, 14 Hz, 1H CH₂Ph); 3,50 (d, J = 6 Hz, 2H,
CH₂OH); 3,79 (d, J = 7 Hz, 1H, NCHCO); 4,12 (m, 1H, NCH); 7,23 (m, 5H, Ph).
C₁₉H₃₀N₂O₄ (350,47)

Wie für Beispiel II beschrieben erhält man durch Kondensation der Verbindung aus Beispiel I mit den
10 entsprechenden N-gesättigten Aminosäuren die in Tabelle I aufgeführte Verbindung:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

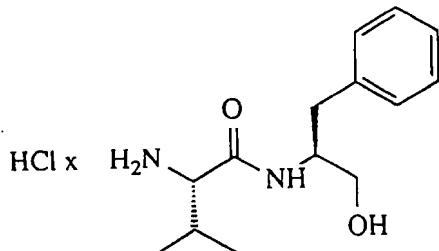
Tabelle 1:

Beispiel IV

(2S)-2-(N-S-Valinyl)amino-3-phenyl-propan-1-ol

5

10



15

Eine Lösung von 25,15 g (75,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel I in 180 ml wasserfreien Dioxan wird mit 180 ml einer 4 N Lösung gasförmigen Chlorwasserstoffs in wasserfreiem Dioxan versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man 150 ml Toluol zu und engt im Vakuum ein. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt, dann wird der Rückstand mit 300 ml Ether verrieben, abgesaugt und im Hochvakuum über KOH getrocknet. Man erhält 20,12 g (98% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: ab 100 °C (Zers.)
 $R_f = 0,19$ (Acetonitril : Wasser 9:1)
 25 MS (DCI, NH₃) m/z = 251 (M + H)⁺
 IR (KBr) 3267, 2931, 1670, 1571, 1496, 1259, 1120, 1040, 870 cm⁻¹
 $[\alpha]^{20}_D = 2,5^\circ$ (c = 0,375, CH₃OH)
 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,03, 1,07 (d, 7Hz, 6H, [CH₃]₂CH); 2,20 (m, 1H, [CH₃]₂CH); 2,88 (AB, J = 7,5, 15 Hz, 2H, CH₂Ph); 3,54 (m, 2H, CH₂OH); 3,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H, NCHCO); 4,16(1H, NCH); 7,28 (m, 5H, Ph).

35

C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ × HCl (286,80)			
Ber.:	C 58,63	H 8,08	N 9,77
Gef.:	C 58,7	H 8,3	N 9,5

Wie für Beispiel I beschrieben erhält man nach Abspaltung der Aminoschutzgruppen aus der in Tabelle I beschriebenen Verbindung die in Tabelle II aufgeführten Hydrochlorid:

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

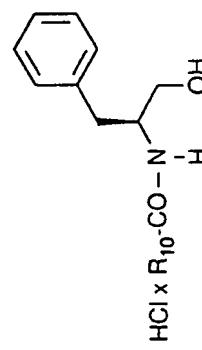
40

45

50

55

Tabelle I:

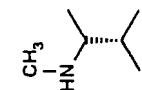


Bsp.-Nr.

R¹⁰
Ausbeute
(% d.Th.)

MS (FAB)
m/z (M+H)⁺

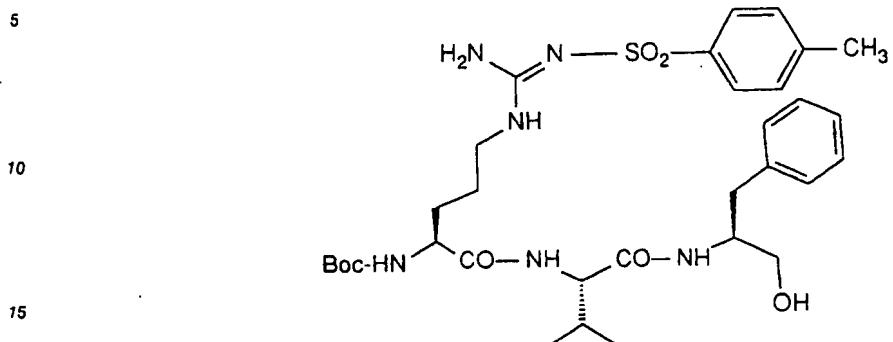
Schmp.
(°C)



v

265
67

244
0,05, 1 (85:15)

Beispiel VI(2S)-2-[N_α-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol20 Methode A:

Eine auf 0 °C gekühlte, gerührte Lösung von 18,64 g (43,51 mmol) N_α-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methylphenylsulfonyl)-S-arginin und 6,66 g (43,50 mmol) HOBT in 190 ml wasserfreiem Dichlormethan und 19 ml DMF wird mit 8,57 g (41,50 mmol) DCC versetzt und 5 min gerührt. Danach wird eine Lösung von 11,33 g (39,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV und 17,38 ml (158,10 mmol) N-Methylmorpholin in 113 ml Dichlormethan und 11 ml DMF zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung darf 1 h bei Raumtemperatur röhren. Das Ende der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch festgestellt. Man trennt den entstandenen Harnstoff durch Filtration ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie an 500 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 9:1). Man erhält 18,98 g (73% der Theorie) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

R_F = 0,35 (Dichlormethan : Methanol 9:1)

MS (FAB) m/z = 661 (M + H)⁺

IR (KBr) 3336, 2967, 1654, 1544, 1253, 1168, 1131, 1082, 676 cm⁻¹

[α]²⁰_D = -32,7° (c = 0,895, CH₃OH)

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 0,89 (m, 6H, [CH₃]₂CH); 1,43 (s, 9H, CH₃-C); 1,4 - 1,6 (m, 4H, CH₂); 1,99 (m, 1H, [CH₃]₂CH); 2,38 (s, 3H, CH₃); 2,70 (dd, J = 10, 16 Hz, 1H, CH₂Ph); 2,90 (dd, J = 7,5, 15 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,13 (m, 2H, CH₂N); 3,50 (d, J = 7 Hz, 2H, CH₂O); 3,72 (m, 1H, NCHCO); 4,0 - 4,2 (m, 2H, NCHCO, NCH); 7,20 (m, 5H, Ph); 7,30, 7,73 (AB, J = 10 Hz, 4H, H arom.)

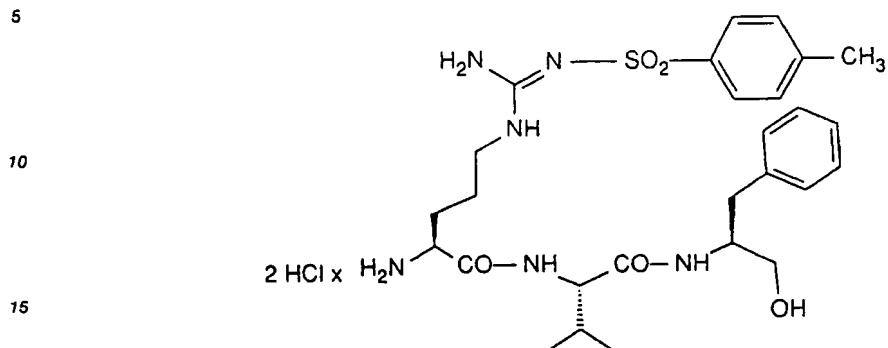
40

C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₇ S (660,85)			
Ber.:	C 58,16	H 7,32	N 12,72
Gef.:	C 58,3	H 7,4	N 12,6

45

Methode B:

Zu einer gerührten, auf 40 °C geheizten Lösung von 454 mg (12,00 mmol) Natriumborhydrid und 1,61 g (12,00 mmol) Lithiumjodid in 30 ml THF gibt man innerhalb von 10 min portionsweise 5,51 g (8,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII. Zu diesem Gemisch tropft man innerhalb von 5 h bei 40 °C langsam 8 ml Methanol. Das Ende der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch festgestellt und die Reaktionsmischung wird in 80 ml einer 10%igen Lösung von Citronensäure geschüttet. Das Gemisch wird mit 4 mal 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 208 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 9:1) erhält man 3,37 g (64%) der Titelverbindung.

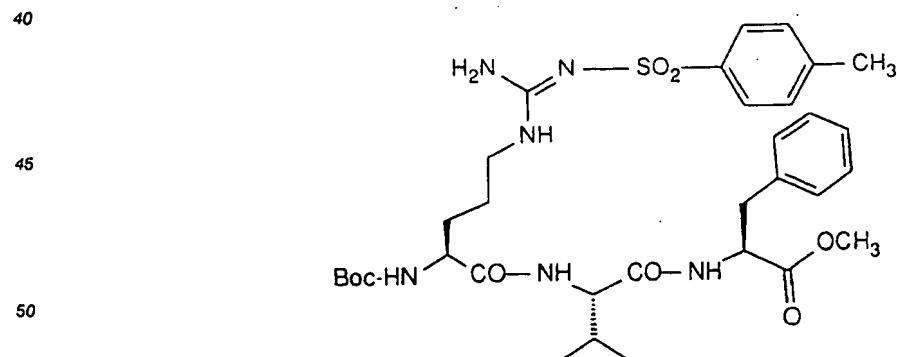
Beispiel VII(2S)-2-[N^G-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenylpropan-1-ol Dihydrochlorid

Wie für Beispiel I beschrieben erhält man aus 18,90 g (28,60 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI
 20 18,68 g (99% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Pulvér. Schmp.: 161-162 °C
 R_f = 0,36 (Acetonitril : Wasser 9:1)
 MS (FAB) m/z = 561 (M + H)⁺
 IR (KBr) 2964, 1655, 1560, 1342, 1171, 1090, 1041, 666 cm⁻¹
 [α]²⁰_D = 2,3° (c = 0,983, CH₃OH)
 25 ¹H-NMR (250 MHz, DC₃OD): δ = 0,96 (m, 6H, [CH₃]₂CH); 1,50 (m, 2H, CH₂); 1,80 (m, 2H, CH₂); 2,03 (m, 1H [CH₃]₂CH); 2,42 (s, 3H, CH₃); 2,68 (dd, J = 8 Hz, 14 Hz, 1H, CH₂Ph); 2,86 (dd, J = 6 Hz, 14 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂N); 3,51 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂O); 3,97 (m, 1H, NCHCO-Arg); 4,07 (m, 1H, NCH); 4,18 (d, J = 7,5 Hz, NCHCO-Val); 7,18 (m, 5H, Ph); 7,45, 7,87 (AB, J = 10 Hz, 4 H, H arom.)

30

C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₅ S x 2 HCl (633,66)			
Ber.:	C 51,18	H 6,68	N 13,26
Gef.:	C 49,9	H 6,8	N 13,3

35

Beispiel VIIINa-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl-S-phenylalanin-methylester

55 Wie für Beispiel VI (Methode A) beschrieben erhält man aus 14,14 g (33,00 mmol) N_o-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginin und 9,02 g (28,70 mmol) S-Valinyl-S-phenylalanin-methylester Hydrochlorid [EP 77 029; A. Orlowska et al. Pol. J. Chem. 54, 2329 (1980)] nach 3 h bei Raumtemperatur 13,66 g (69% der Theorie) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$R_f = 0,33$ (Ethylacetat)

MS (FAB) m/z = 689 ($M + H$)⁺

IR (KBr) 3343, 2967, 1740, 1655, 1546, 1254, 1169, 1132, 1083, 676 cm⁻¹

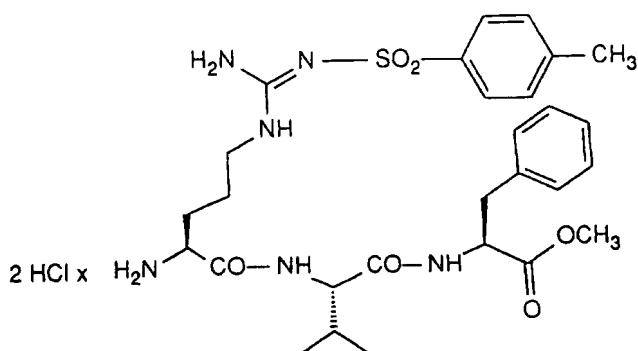
$[\alpha]^{20}_D = -9,1^\circ$ (c = 0,389, DMSO)

5 ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆/D₂O): $\delta = 0,82$ (m, 6H, [CH₃]₂CH); 1,49 (s, CH₃-C); 1,3 - 1,5 (m, CH₂) zusammen 13H, 1,95 (m, 1H, [CH₃]₂CH); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,05 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂N); 3,60 (s, 3H, COOCH₃); 3,89 (m, 1H, NCHCO); 4,49 (m, 1H, NCHCO); 7,15 - 7,30 (m, 5H, Ph); 7,33, 7,68 (AB, J = 10 Hz, 4H, H arom.)

10 Beispiel IX

N^G-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl-S-phenylalanin-methylester Dihydrochlorid

15



20

25

30 Wie für Beispiel I beschrieben erhält man aus 11,50 g (16,70 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII 10,18 g (92% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Pulver.

Schmp.: ab 190 °C (Zers.)

$R_f = 0,18$ (Dichlormethan: Methanol 9:1)

MS (FAB): m/z = 589 ($M + H$)⁺

35 IR (KBr) 2963, 1744, 1670, 1549, 1364, 1218, 1171, 1086, 668 cm⁻¹

$[\alpha]^{20}_D = 7,6^\circ$ (c = 0,493, DMSO)

35 ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆/CD₃OD) $\delta = 0,97$ (d, J = 8 Hz, 6H, [CH₃]₂CH); 1,41, 1,62 (m, 4H, CH₂); 2,00 (m, 1H, [CH₃]₂CH); 2,35 (s, 3H, CH₃); 2,90 - 3,15 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂N); 3,58 (s, 3H, COOCH₃); 3,86 (m, 1H, NHCHCO); 4,25 (m, NCHCO, unter HDO); 4,52 (m, 1H, NCHCO); 7,22 (m, 5H, Ph); 7,30, 7,68 (AB, J = 9 Hz, 4H, H arom.).

45

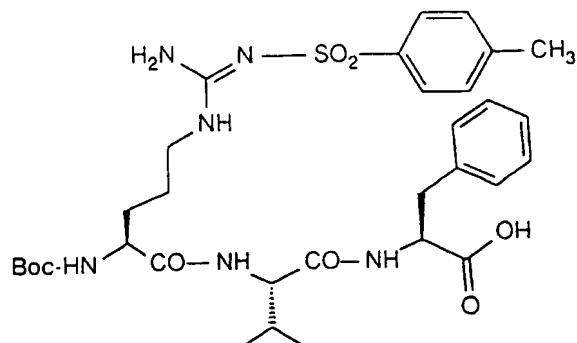
50

55

Beispiel X

$\text{N}^{\alpha}\text{-}(\text{tert-Butoxycarbonyl})\text{-}\text{N}^{\beta}\text{-}(\text{4-methyl-phenyl-sulfonyl})\text{-S'-arginyl-S'-valinyl-S'-phenylalanin}$

5



10

15

28

40

30

Wie für Beispiel VI (Methode A) beschrieben erhält man durch Kondensation der Amine aus Tabelle II mit verschiedenen geschützten Aminosäuren die in der Tabelle 1 beschriebenen Verbindungen:

10

49

50

55

5

10

15

20

25

30

35

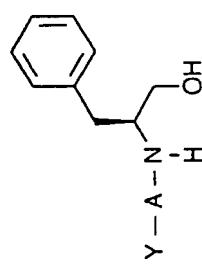
40

45

50

55

Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	Y	A	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (°C)
1	Boc-Lys(Tos)-	-Val-	68	633	0,31, 1 (9:1)	Schaum
2	Z-Lys(Z)-	-Val-	66	647	0,35, 1 (9:1)	178
3	Z-Om(Z)-	-Val-	45	633	0,45, 1 (9:1)	176

Beispiel 4

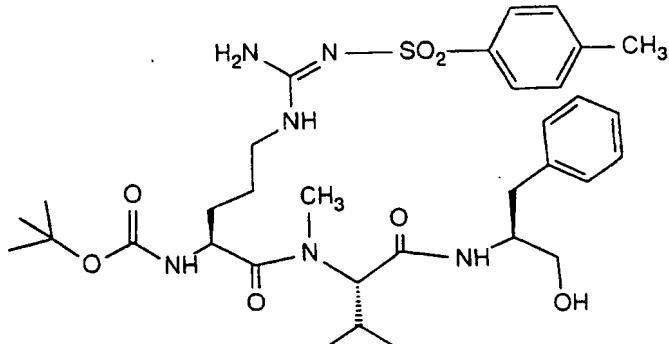
(2S)-[N_ε-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-(S)-N-methyl-valinyl]amino-S-phenyl-propan-1-ol

5

10

15

20



Eine gerührte, auf -10 °C gekühlte Suspension von 555 mg (1,85 mmol) der Verbindung aus Beispiel V und 793 mg (1,85 mmol) N_ε-(tert.Butoxycarbonyl)-N^G-(4-methylphenylsulfonyl)-S-arginin in 10 ml wasserfrei-
em Dichlormethan wird mit 517 mg (2,03 mmol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid versetzt,
25 worauf eine klare Lösung entsteht. Danach gibt man 1,14 ml (6,53 mmol) Ethyl-diisopropylamin zu, röhrt 2 h bei -10 °C nach und schüttet das Reaktionsgemisch in 55 ml 1 N NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase wird mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
wird abgetrennt, die Wasserphase wird mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des
Lösungsmittels in Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an 35 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol
30 95:5) erhält man 474 mg (38%) der Titelverbindung als hellen Schaum.

R_f = 0,35 (Dichlormethan : Methanol 9:1)

MS (FAB): m/z = 675 (M + H)⁺, 1349 (2M + H)⁺

Wie für Beispiel 4 beschrieben erhält man durch Kupplung der Verbindungen aus Tabelle II mit den entsprechenden geschützten Argininderivaten in Gegenwart von Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid

35 die in Tabelle 2 aufgeführten Produkte:

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

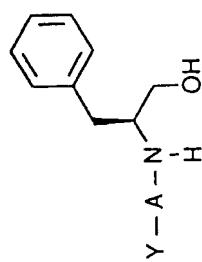
35

40

45

50

55

Tabelle 2:

Bsp.-Nr.	Y	A	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (°C)
5	Z-Arg(Tos)-	-N-CH ₃ -Val-	67	709	0,48, 1 (9:1)	Schaum
6	Boc-Arg(NO ₂)-	-Val-	22	552	0,28, 1 (9:1)	122

In Analogie zu Beispiel VII erhält man durch Abspaltung der tert.Butoxycarbonyl-Gruppe aus der Verbindung aus Beispiel 4 die in Tabelle 3 beschriebenen Dihydrochloride:

5

10

15

20

25

30

35

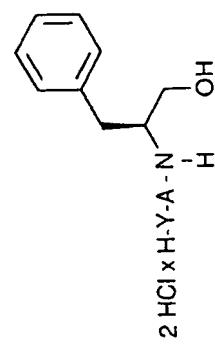
40

45

50

55

Tabelle 3:



Bsp.-Nr.	Y	A	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (°C)
7	Arg(Tos)-	-N-CH ₃ -Val-	86	575	0,17, 1 (85:15)	158

Beispiel 8(2S)-2-[N_α-(tert.Butyl)acetyl-N^G-(4-methylphenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol

5

10

15

20

25

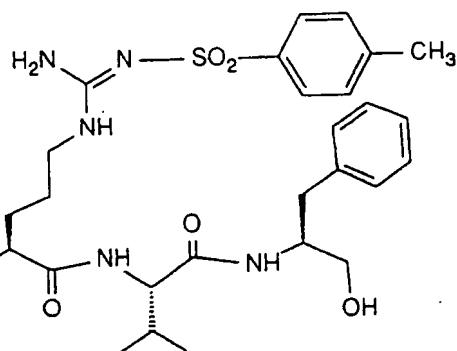
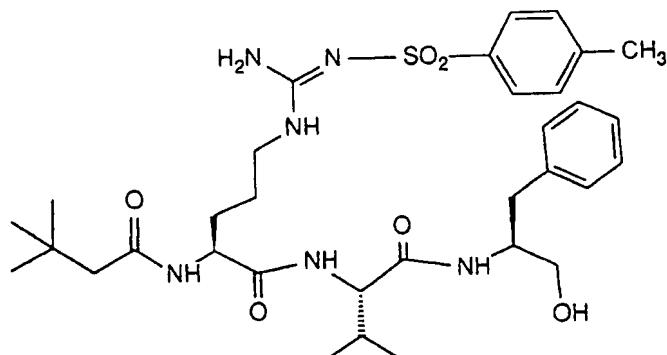
30

Beispiel 9(2S)-2-[N_α-(4-methyl-phenylsulfonyl)-N^G-(4-methyl-propenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol

40

45

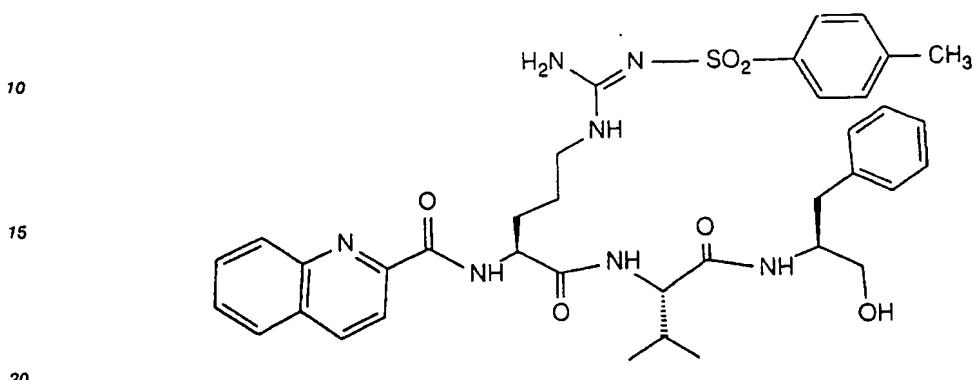
50



Wie für Beispiel 8 beschrieben erhält man durch Reaktion von 1,59 g (2,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII mit 0,53 g (2,75 mmol) 4-Methylphenylsulfonylchlorid in Gegenwart von 1,05 ml (7,50 mmol) Triethylamin in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan nach 1 h bei Raumtemperatur und Chromatographie des Rohproduktes an 65 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95:5) 1,13 g (63%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.
 Schmp.: 124-126 °C
 $R_f = 0,60$ (Dichlormethan : Methanol 85:15)

MS (FAB) m/z = 715 M + H⁺Beispiel 10

5 (2S)-2-[N_a-Chinolin-2-carbonyl-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol



10 Eine auf 0 °C gekühlte, gerührte Lösung von 381 mg (2,20 mmol) Chinolin-2-carbonsäure und 337 mg (2,20 mmol) HOBT in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 430 mg (2,10 mmol) DCC versetzt und 5
15 min gerührt. Danach wird eine Lösung von 1,27 g (2,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 0,77 ml (7,00 mmol) N-Methylmorpholin in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung darf 2 h bei Raumtemperatur röhren. Das Ende der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch festgestellt. Man trennt den entstandenen Harnstoff durch Filtration ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie an 92 g Kieselgel (Dichlormethan :
20 Methanol 95:5). Man erhält 603 mg (44% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 100 °C

R_f = 0,29 (Dichlormethan : Methanol 9:1)MS (FAB) m/z = 716 (M + H)⁺

25 Wie für Beispiel 10 beschrieben erhält man durch Kondensation der Verbindung aus Beispiel VII mit den
30 entsprechenden Säuren die in Tabelle 4 aufgeführten Produkte:
35

40

45

50

55

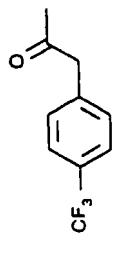
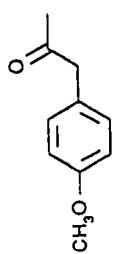
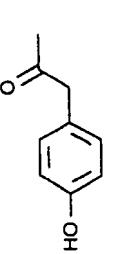
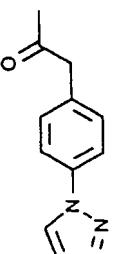
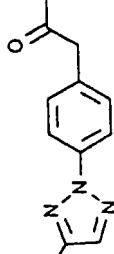
Bsp.-Nr.	γ	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z ($M+H$) ⁺	R_f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
11		52	729	0,37, I (9:1)	127
12		56	755	0,30, I (9:1)	147
13		62	704	0,25, I (9:1)	138
14		52	697	0,31, I (9:1)	101

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	γ	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z ($M+H$) ⁺	R_f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
15		58	747	0,27, I (9:1)	155
16		72	709	0,38, I (9:1)	150
17		51	695	0,23, I (9:1)	100
18		58	746	0,28, I (9:1)	133
19		86	822	0,26, I (9:1)	153

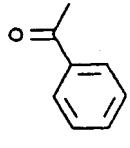
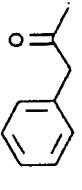
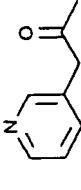
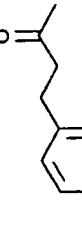
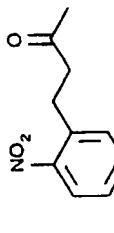
55

Fortsetzung Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	γ	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z ($M+H$) ⁺	R_f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
20		47	731	0,16, I (9:1)	109
21		57	755	0,64, I (9:1)	138
22		53	667	0,25, I (9:1)	129
23		22	883	0,28, I (9:1)	130
24		35	717	0,31, I (9:1)	116

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	γ	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z ($M+H$) ⁺	R_f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
25		98	665	0,30, 1 (9:1)	108
26		97	679	0,30, 1 (9:1)	100
27		14	680	0,23, 1 (9:1)	128
28		65	723	0,27, 1 (9:1)	140
29		39	738	0,20, 1 (9:1)	108

5

10

15

20

25

30

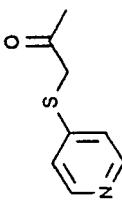
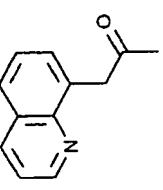
35

40

45

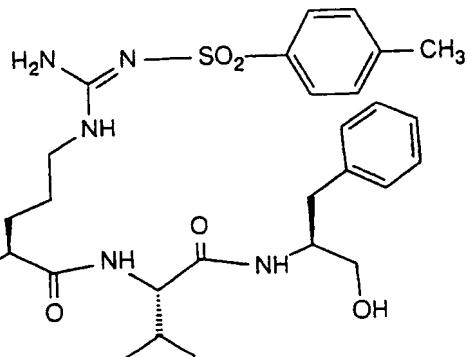
50

Fortsetzung Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	Y	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
30		33	712	0,15, 1 (9:1)	152
31		42	730	0,19, 1 (9:1)	112

Beispiel 32

55 (2S)-2-[N_c-(2,6-Dichlor-phenyl-methoxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol



Eine auf 0 °C gekühlte, gerührte Lösung von 1,27 g (2,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII in 9 ml Dioxan und 6 ml Wasser wird innerhalb von 2 h portionsweise mit 551 mg (2,30 mmol) 2,6-Dichlorbenzyloxycarbonylchlorid versetzt, wobei durch gleichzeitige Zugabe einer 2 N wässriger NaOH-Lösung pH 20 gehalten wird. Danach wird in ein Gemisch von 15 ml Eiswasser 6 ml 1 N Zitronensäure und 30 ml 9-10 gehalten wird. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum, Chromatographie des Rückstands an 84 g Kieselgel (Dichlormethan : Ethylacetat eingerichtet. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum, Kristallisierung des Produkts aus 50 ml Ether erhält man 1,08 g (71%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.
 Schmp.: ab 144 °C (Zers.)
 R_f = 0,34 (Dichlormethan : Methanol 9:1)
 MS (FAB) m/z = 763 (M + H)⁺
 Wie für Beispiel 32 beschrieben erhält man durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel VII mit den entsprechenden Benzylloxycarbonylchloriden die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen:

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

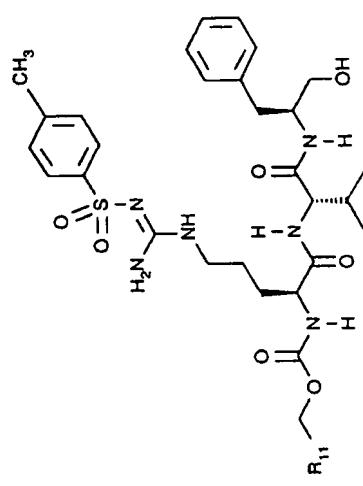
35

40

45

50

55

Tabelle 5:

Esp.-Nr.	R_{11}	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) $m/z (M+H)^+$	$R_f / \text{Laufmittel-}$ verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
33	$4\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^-$	72	740	0,31, 1 (9:1)	116
34	$2\text{NO}_2\cdot 4,5\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_2^-$	66	800	0,38, 1 (9:1)	176

Beispiel 35

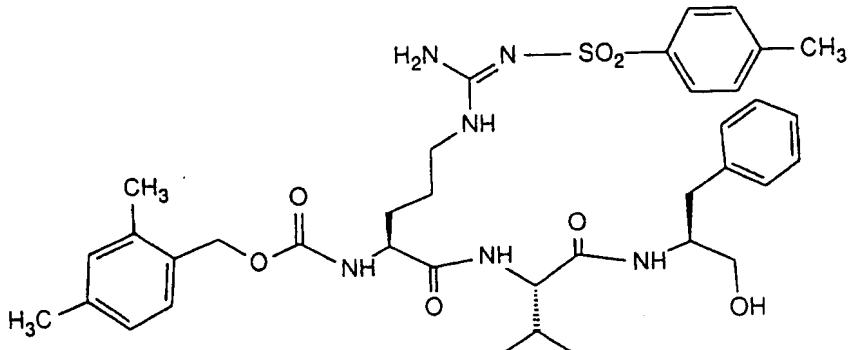
(2S)-2-[N_a-(2,4-Dimethyl-benzylloxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-ol

5

10

15

20



35

Eine gerührte Suspension von 634 mg (1,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 331 mg (1,10 mmol) 4-Nitrophenyl-2,4-dimethylphenyl-methylcarbonat [hergestellt nach D.F. Veber et al., J. Org. Chem. 42, 3286 (1977)] in 5 ml Dioxan und 5 ml Wasser wird durch stetige Zugabe von wässriger 2 N NaOH-Lösung (Bedarf ca. 1,1 ml) auf pH 7,5 gehalten und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Ende der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch festgestellt, dann wird die Reaktionsmischung in ein Gemisch aus 20 ml 1 N Zitronensäure und 15 ml Ethylacetat eingerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, durch Zugabe von 2 N NaOH auf pH 9 gestellt und mit 15 ml Ethylacetat (2 mal) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie an 47 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95:5) gereinigt. Die Produktfraktionen werden aus Dichlormethan/Ether kristallisiert. Man erhält 339 mg (47%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: ab 121 °C (Zers.)

R_f = 0,26 (Dichlormethan : Methanol 9:1)

MS (FAB) m/z = 723 (M + H)⁺

Wie für Beispiel 35 beschrieben erhält man durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel VII mit den entsprechenden 4-Nitrophenylcarbonaten die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen:

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

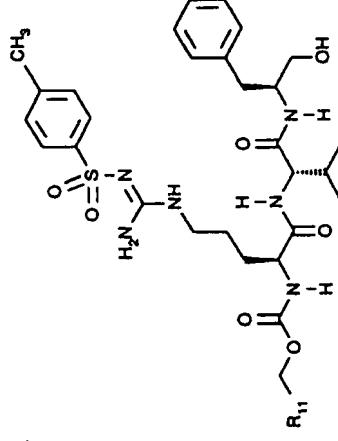
35

40

45

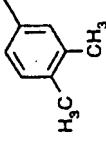
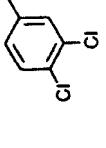
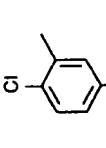
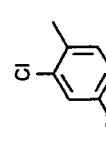
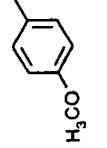
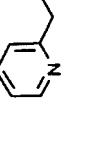
50

55

Tabelle 6:

Bsp.-Nr.	R ₁₁	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zei (°C))
36		40	696	0,40, I (85:15)	112
37		58	709	0,32, I (9:1)	117
38		62	709	0,29, I (9:1)	98
39		60	709	0,30, I (9:1)	106

Fortsetzung Tabelle 6:

Bsp.-Nr.	R ₁₁	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zei- (°C))
40		53	723	0,22, I (9:1)	142
41		38	763	0,34, I (9:1)	108
42		51	763	0,29, I (9:1)	110
43		56	763	0,34, I (9:1)	119
44		57	725	0,36, I (9:1)	109
44a		22	710	0,21, I (9:1)	Schaum

Beispiel 45

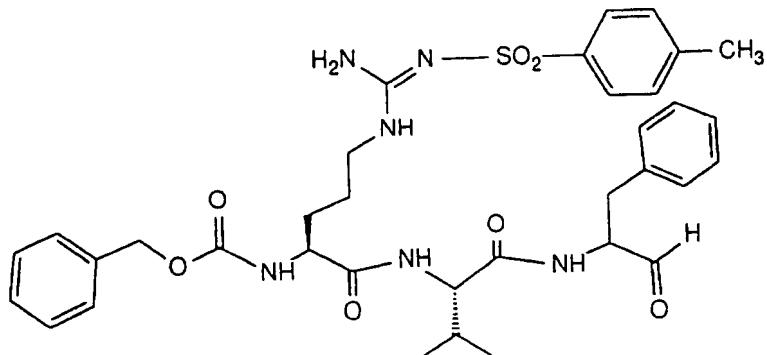
(2R,S)-2-[N_z-(Benzylloxycarbonyl)-N^G-(4-methyl-phenylsulfonyl)-S-arginyl-S-valinyl]amino-3-phenyl-propan-1-al

5

10

15

20



Eine Lösung von 780 mg (1,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26 in 8 ml wasserfreiem DMSO und 1,14 ml (10,10 mmol) Triethylamin wird mit 804 mg (5,05 mmol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in 20 ml Ether eingerührt. Das

25 Gemisch darf kurze Zeit stehen, wobei sich ein Öl abscheidet. Die Etherphase wird abdekantiert, und das Öl wird in 5 ml Toluol aufgenommen. Das Toluol wird im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird an 80 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95.5) chromatographiert. Man erhält 500 mg (65%) der Titerver-

bindung als farbloses Öl (Diastereomerengemisch).

R_f = 0,44, 0,52 (Dichlormethan : Methanol 9:1)

30 MS (FAB): m/z = 693 (M + H)⁺
Wie für Beispiel 45 beschrieben erhält man durch Oxidation der Alkohole die in den Tabellen 7 und 8 angeführten Verbindungen:

35

40

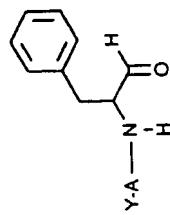
45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 7:



Bsp.-Nr.	Y-	A-	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
46	Boc-Lys(Tos)-	Val-	87	631	0,43, 0,49, 1 (9:1)	Schaum
47	Z-Lys(Z)-	Val-	69	645	0,39, 0,44, 1 (9:1)	138
48	Z-Om(Z)-	Val-	45	631	0,47, 0,49, 1 (9:1)	135
49	Boc-Arg(Tos)-	NCH ₃ Val-	55	673	0,50, 1 (9:1)	Schaum
50	Z-Arg(Tos)-	NCH ₃ Val-	62	707	0,23, 1 (9:1)	Schaum
51	Boc-Arg(NO ₂)	Val-	62	550	0,21, 0,25, 1 (9:1)	114

	Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
5						
10						
15						
20						
25						
30						
35	52		46	657	0,24, 0,27, 1 (9:1)	109 (Zers.)
40	53		90	714	0,34, 0,38, 1 (9:1)	Schaum
45	54		45	702	0,29, 0,32, 1 (9:1)	124 (Zers.)
50	55		70	695	0,28, 0,34, 1 (9:1)	120 (Zers.)
55						

Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
56		68	745	0,22, 0,25, 1 (9:1)	108 (Zers.)
57		65	707	0,35, 0,42, 1 (9:1)	100 (Zers.)
58		60	693	0,21, 0,25, 1 (9:1)	117 (Zers.)
59		81	727	0,31, 0,35, 1 (9:1)	Öl
60		90	753	0,36, 0,41, 1 (9:1)	Öl

Fortsetzung Tabelle 8:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
61		90	761	0,28, 0,34, I (9:1)	01
62		60	738	0,25, 0,33, I (9:1)	01
63		39	798	0,31, 0,36, I (9:1)	109 (Zers.)
64		64	744	0,23, 0,29, I (9:1)	110 (Zers.)
65		46	820	0,42, 0,50, I (9:1)	124 (Zers.)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
66		72	729	0,33, 0,40, 1 (9:1)	86
67		49	753	0,44, 0,50, 1 (9:1)	125
68	2 x HCl x	48	665	0,37 0,42, 1 (9:1)	amorph
69		88	713	0,41, 0,44, 1 (9:1)	96
70		62	694	0,31, 0,35, 1 (9:1)	103

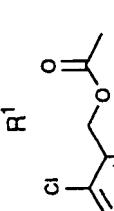
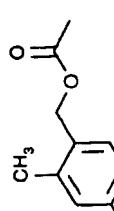
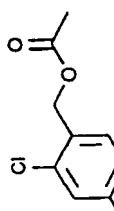
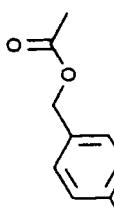
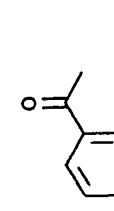
55

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
71		63	707	0,33, 0,39, I (9:1)	Schaum
72		89	707	0,34, 0,37, I (9:1)	Schaum
73		54	707	0,30, 0,34, I (9:1)	105
74		84	721	0,35, 0,38, I (9:1)	Schaum
75		50	761	0,40, 0,44, I (9:1)	95

Fortsetzung Tabelle 8:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

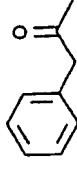
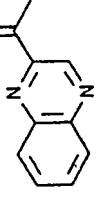
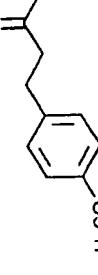
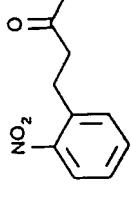
Fortsetzung Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
76		22	761	0,42, 0,45, I (9:1)	Schaum
77		71	721	0,36, 0,39, I (9:1)	95
78		72	761	0,23, 0,31, I (9:1)	98
79		88	723	0,44, 0,48, I (9:1)	Schaum
80		63	663	0,28, 0,31, I (9:1)	99

55

6 10 15 20 25 30 35 40 45 50

Fortsetzung Tabelle 8:

Esp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
81		57	677	0,31, 0,35, I (9:1)	102
82		58	715	0,34, 0,39, I (9:1)	122
83	2 x HCl x	67	678	0,30, 0,38, I (9:1)	Schaum
84		79	721	0,26, 0,30, I (9:1)	104
85		72	736	0,44, 0,48, I (9:1)	102

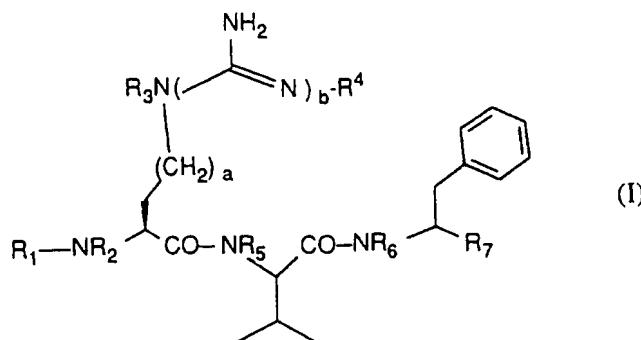
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung Tabelle 8:

Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d. Th.)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺	R _f / Laufmittel- verhältnis	Schmp. (Zers.) (°C)
86	2 HCl x	53	710	0,26, 0,30, I (9:1)	Schaum
87	2 HCl x	41	728	0,49, 0,53, I (9:1)	Schaum
88	2 HCl x	46	708	0,40, 0,42, I (9:1)	Schaum

Patentansprüche

55 1. Valinhaltige-substituierte Pseudopeptide der allgemeinen Formel (I)



15 in welcher

 a für eine Zahl 2 oder 3 steht,

 b für eine Zahl 0 oder 1 steht,

 R¹ für Wasserstoff oder für eine Aminoschutzgruppe steht, oder für einen Rest
 der Formel R⁸-NR⁹-CO-, R¹⁰-(CH₂)_c-CO-, R¹¹-(CH₂)_d-O-CO oder für einen
 Rest der Formel -SO₂-R¹² steht,
 worin

20 R⁸ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet oder geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls
 durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4
 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyl mit 3
 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
 substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch
 Carboxy, Cyano, Hydroxy, Halogen, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoff-
 atomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkox-
 ycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
 Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ substituiert ist,
 worin

25 R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils
 bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl substi-
 tuiert sind,
 oder

30 R⁸ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-
 fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Amino, Halogen, Hydroxy, Cy-
 ano, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges
 oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxycarbonyl, Alkoxycarbonyl oder mit
 jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch
 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substi-
 tuiert ist, oder
 einen Aminosäurerest der Formel

35

40

45

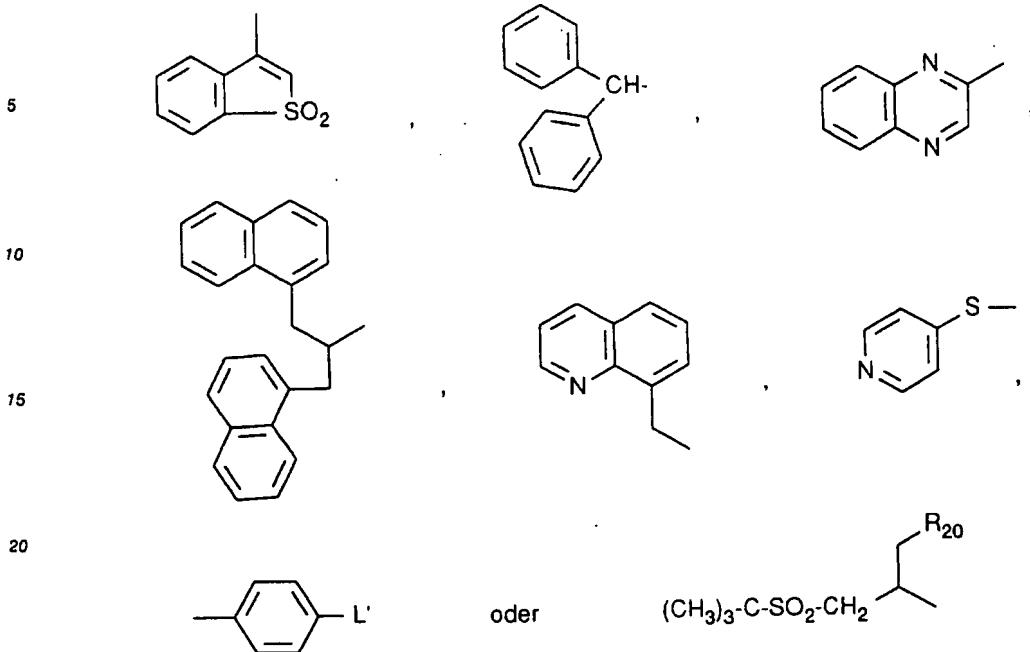
50

55

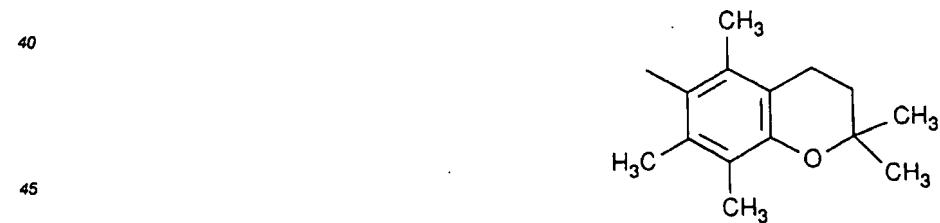
$\begin{array}{c} R_{14} \\ \diagdown \\ R_{16} \\ \diagup \\ R_{15} \end{array}$

R¹⁴ und R¹⁵ bedeutet,
 worin
R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder
 gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring bil-
 den,
 oder
R¹⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

	R^{15}	und Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{17}R^{18}$ oder $R^{19}-OC-$ substituiert ist, worin
5		unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und
10	R^{17} und R^{18}	Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ bedeutet,
15	R^{19}	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet, oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ substituiert ist, worin
20	R^{16}	die oben angegebene Bedeutung haben,
25	R^{17} und R^{18}	oder das Alkyl gegebenenfalls durch einen 5- bis 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden $-NH-$ Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind, oder
30	R^8	einen Rest der Formel
35		
		bedeutet, worin
40	L	Phenyl oder Pyridyl bedeutet
	R^9	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,
45	R^{10}	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Aryloxy oder Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Indolyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeutet, wobei die Cyclen bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Cyano, Hydroxy, Halogen, Amino, Nitro, Methylamino, Perhalogenalkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder Aryl gegebenenfalls auch durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, oder
50		einen Rest der Formel
55	R^{10}	



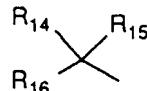
25 bedeutet,
worin
L' die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist,
30 R²⁰ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,
c eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist,
35 R¹² Methyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach
gleich oder verschieden durch Methyl oder und deren Salze, einen Rest der
Formel



50 R², R³, R⁵ und R⁶ bedeutet,
gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Aminoschutzgrup-
pe stehen,
R⁴ für Wasserstoff, für Nitro, für eine Aminoschutzgruppe oder für einen Rest der
Formel -SO₂-R²¹ steht,
worin
55 R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist,
R⁷ für Formyl oder Carboxy steht oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
Methoxy substituiert ist, oder

5	R^{22} und R^{23}	worin gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxylgruppe bedeuten,
10		und deren Salze, mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R^5 für Wasserstoff steht, R^1 nicht den Rest der Formel $R^8\text{-NH-CO-}$ bedeuten darf.
15	2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1 in welcher	
16	a	für eine Zahl 2 oder 3 steht,
17	b	für eine Zahl 0 oder 1 steht,
18	R^1	für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) steht, oder für einen Rest der Formel $R^8\text{-NR}^9\text{-CO-}$, $R^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CO-}$, $R^{11}\text{-(CH}_2\text{)}_d\text{-O-CO}$ oder für einen Rest der Formel $\text{-SO}_2\text{-R}^{12}$ steht, worin
19	R^8	Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Cyano, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $\text{-CO}_2\text{R}^{13}$ substituiert ist, worin
20	R^{13}	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, oder
21	R^8	Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxy carbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder einen Aminosäurerest der Formel
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		



50	R^{14} und R^{15}	bedeutet, worin
	R^{14} und R^{15}	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder gemeinsam einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden, oder
55	R^{14}	Wasserstoff oder Methyl bedeutet und
	R^{15}	Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{17}R^{18}$ oder $R^{19}-OC-$ substituiert ist, worin

5 R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,
und
10 R^{19} Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ bedeutet,
oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe $-NR^{17}R^{18}$ substituiert ist,
worin
15 R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung haben,
oder das Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,
20 R^{16} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet,
25 R^8 einen Rest der Formel

25



30

bedeutet,

worin

 L R^9

Phenyl oder Pyridyl bedeutet

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) bedeutet,

35

 R^{10} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, Phenoxy, Phenyl Naphthyl, Indolyl, Chinolyl, Chinoxalinyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazolyl oder Imidazolyl bedeutet, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder Phenyl gegebenenfalls durch Pyridyl oder Triazolyl substituiert ist, wobei diese wiederum durch Phenyl substituiert sein können,
oder

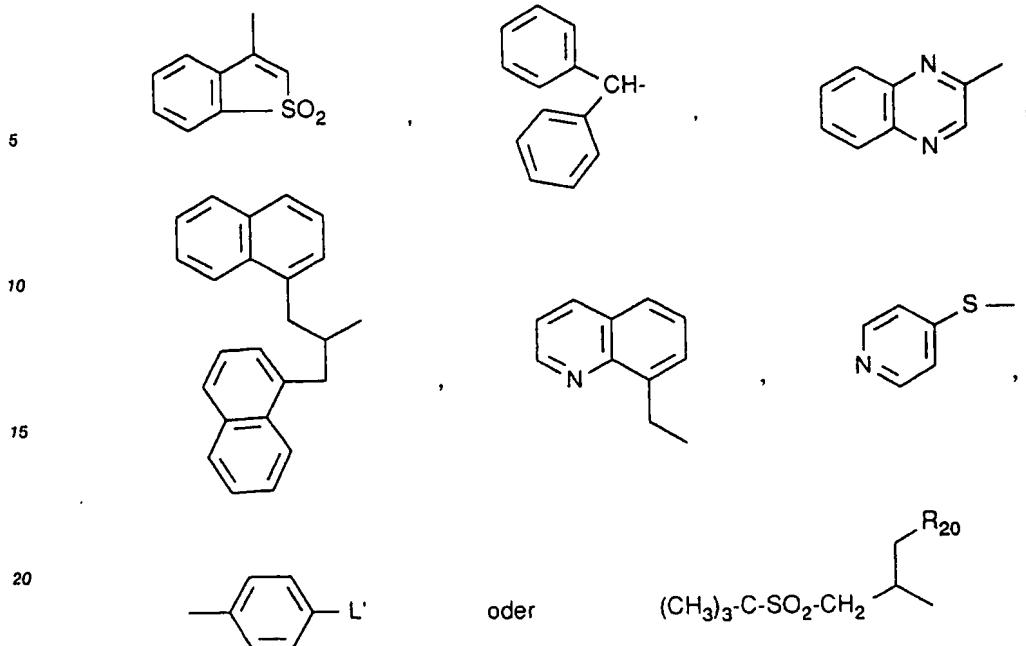
45

 R^{10}

einen Rest der Formel

50

55



25		bedeutet, worin
	L'	die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
30	R ²⁰	Phenyl oder Naphthyl bedeutet, eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
	c	eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
	d	die oben angegebene Bedeutung von R ¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
35	R ¹¹	Methyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen Rest der Formel
	R ¹²	



	R ² , R ³ , R ⁵ und R ⁶	bedeutet, gleich oder verschieden sind und Boc, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyloxycarbonyl oder tert.Butyl bedeuten,
50	R ⁴	für Wasserstoff, Nitro, Benzyloxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl oder für einen Rest der Formel -SO ₂ R ²¹ steht, worin
	R ²¹	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
55	R ⁷	für Formyl oder Carboxy steht oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

für einen Rest der Formel -CH₂-OR²² oder -CH(OR²³)₂ steht,

worin

R²² und R²³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder Benzyl bedeuten,

5 und deren Salze,
mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R⁵ für Wasserstoff steht, R¹ nicht den Rest der Formel R^a-NH-CO- bedeuten darf.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

10 in welcher

a für eine Zahl 2 oder 3 steht,

b für eine Zahl 0 oder 1 steht,

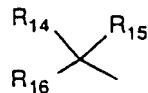
R¹ für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht,
oder

15 für einen Rest der Formel R^a-NR^b-CO-, R¹⁰-(CH₂)_c-CO-, R¹¹-(CH₂)_d-O-CO
oder für einen Rest der Formel -SO₂-R¹² stehen,
worin

20 R⁸ Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ substituiert ist,
worin

25 R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder

30 R⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Vinylalkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder einen Aminosäurerest der Formel



35 40 bedeutet,

worin

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,

oder

45 R¹⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

R¹⁵ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁷R¹⁸ oder R¹⁹-OC- substituiert ist,
worin

50 R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

und

55 R¹⁹ Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ bedeutet,
oder das Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl

oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe -NR¹⁷R¹⁸ substituiert ist,

worin

5 R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
oder das Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, tert. Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl geschützt sind,

10 R¹⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Carboxy, Allyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxycarbonyl bedeutet,

15 R⁸ einen Rest der Formel



20

bedeutet,

worin

25 L Phenyl oder Pyridyl bedeutet
R⁹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder tert.Butyl, bedeutet,
R¹⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Naphthyl, Indolyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazolyl oder Imidazolyl bedeutet, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Perhalogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder Phenyl gegebenenfalls durch Pyridyl oder Triazolyl substituiert ist, wobei diese wiederum durch Phenyl substituiert sein können,

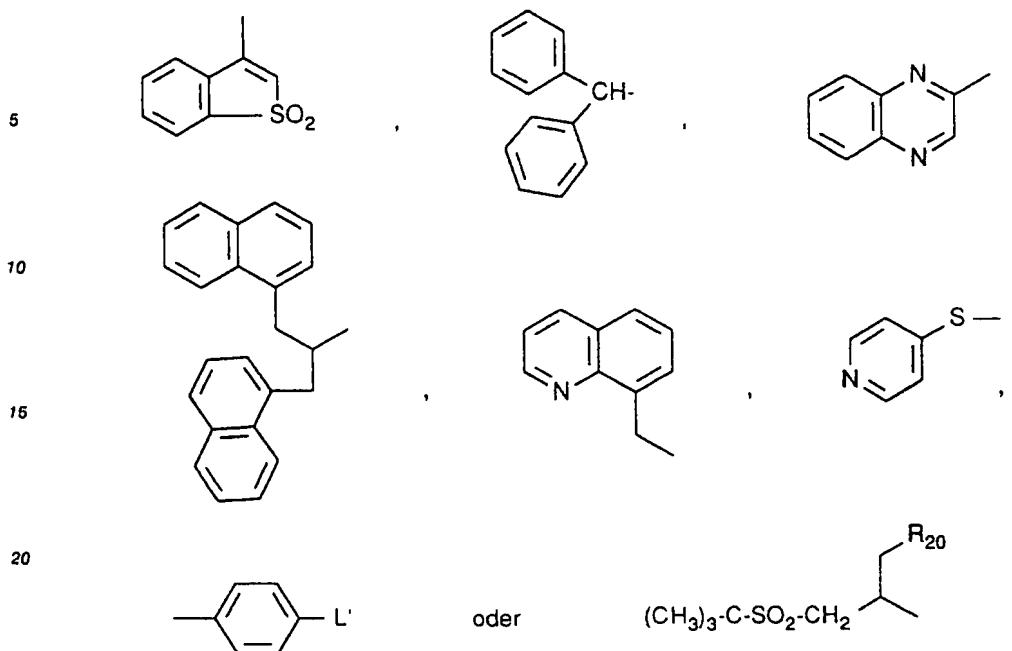
30 oder
35 R¹⁰ einen Rest der Formel

40

45

50

55



25 bedeutet,
 worin
 L' die oben angegebene Bedeutung von L hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R²⁰ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,
 c eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R¹² Methyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen Rest der Formel

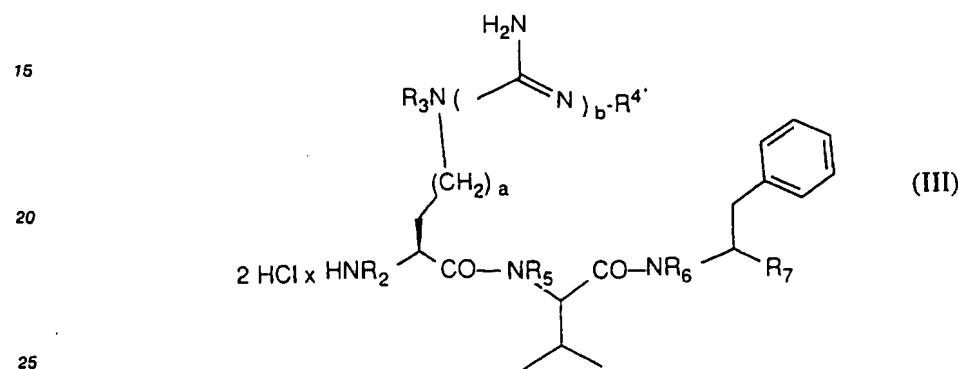


50 bedeutet,
 R², R³, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Boc, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyloxycarbonyl oder tert.Butyl bedeuten,
 R⁴ für Wasserstoff, Nitro, Benzyloxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl oder für einen Rest der Formel -SO₂R²¹ steht,
 worin
 R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R⁷ für Formyl oder Carboxy steht oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-

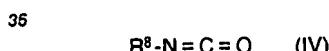
atomen steht, oder
für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{-OR}^{22}$ oder $-\text{CH}(\text{OR}^{23})_2$ steht,
worin

5 R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
und deren Salze,
mit der Maßgabe, daß wenn a für die Zahl 2, b für die Zahl 1 und R^5 für Wasserstoff steht, R^1 nicht den
Rest der Formel $\text{R}^8\text{-NH-CO-}$ bedeuten darf.

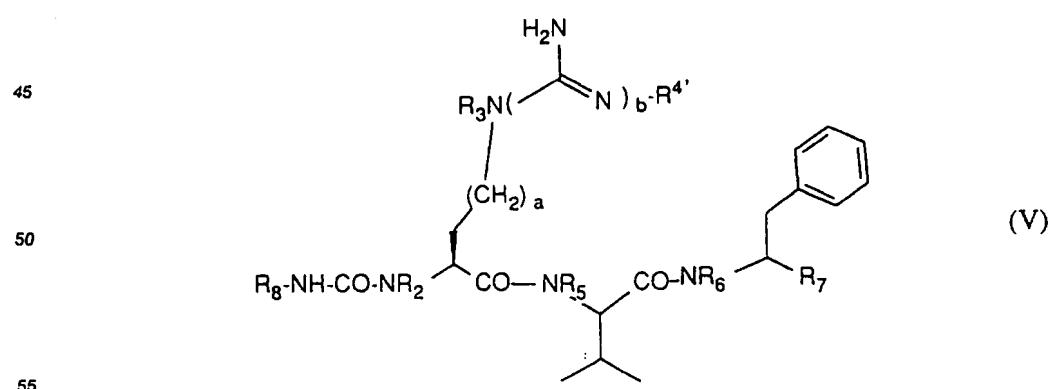
10 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis
3, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher
30 a, b, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,
 R^4' und
die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung von R^4 hat,
aber nicht für Wasserstoff steht,
[A] im Fall, daß R^1 für den Rest der Formel $\text{R}^8\text{-NR}^9\text{-CO-}$ steht, zunächst durch Umsetzung mit
Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
40 R^8 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,
in inerten Lösungsmitteln, in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

EP 0 646 598 A1

a, b, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

Überführt,

oder

5 [B] im Fall, daß R¹ ≠ R⁸-NH-CO- Verbindungen der allgemeinen Formel (III) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) oder (VII)

V-CO-W (VI) oder X-SO₂-R¹² (VII)

10 in welcher

R¹² die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

V den oben aufgeführten Bedeutungsumfang der Reste R¹⁰-(CH₂)_c oder R¹¹-(CH₂)_a-O- umfaßt

und

15 W und X gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder einen typischen carbonsäureaktivierenden Rest, wie beispielsweise Chlor, bedeuten,

nach denen, in der Peptidchemie üblichen Methoden, in inerten organischen Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes umsetzt,

und im Fall, daß R², R³, R⁵, R⁶ und R⁹ ≠ H gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden anschließt,

und im Fall, R⁷ = CH₂-OH, die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) (R⁷ = COOCH₃) nach üblichen Methoden, vorzugsweise aber mit Natriumborhydrid umsetzt,

und im Fall, R⁷ = CHO, die Verbindungen der allgemeinen Formel (V), ausgehend von der Hydroxymethylverbindung (R⁷ = CH₂-OH) einer Oxidation unterzieht,

20 25 in Abhängigkeit des Restes R⁴, beispielsweise mit Fluorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure zu R⁴ = H umsetzt,

und im Fall einer Aminoschutzgruppe (R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶) diese nach denen in der Peptidchemie üblichen Methoden abspaltet,

und im Fall der Säuren die Ester verseift.

30

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus den Ansprüchen 1 bis 3.

6. Verwendung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 94113568.3
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int Cl. 6)
P, A	<u>EP - A - 0 611 776</u> (BAYER AG) * Ansprüche 1, 4-7 * --	1-6	C 07 K 5/068 A 61 K 38/02
A	<u>US - A - 5 086 069</u> (KLEIN et al.) * Ansprüche 1, 2 * --	1-6	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 115, Nr. 9, 2. September 1991, Columbus, Ohio, USA M. RAJU et al. "Synthesis and biological activity of angiotensin II analog containing a Val-His replace- ment, Val-(CH(CONH ₂)HN)His" Seite 831, Nr. 92 899n; & J. hed. Chem. 1991, 34(8), 2402-10 --	1-6	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 114, Nr. 17, 29. April 1991, Columbus, Ohio, USA P.E. REED et al. "Synthesis of proline-valine pseudo- dipeptide enol lactones, serine protease inhibitors" Seite 834, Nr. 164 760w; & J. Org. Chem. 1991, 56(8), 2624-34 -----	1-6	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int Cl. 6) C 07 K 5/00 A 61 K 38/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 12-11-1994	Prüfer BRUS	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologische Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			